COUNTWAY LIBRARY
HC 2NEA Z
RHS
12
THE ROCKEFELLER INSTITUTE LIBRARY JUN 23 1932

ЭПИДСЕКТОР ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

MIKROBIOLOGITCHESKII ZURNAL

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОД РЕДАКЦИЕЙ
А. М. Безредка, С. О. Гартоха и П. В. Лебединского

BOSTON
JAN 4 1964
MEDICAL LIBRARY

ТОМ XIII ВЫП. 2—3

ГОСУДАРСТВЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО (МЕДГИЗ)
ЛЕНИНГРАД 1931 МОСКВА

ОГИЗ—ГОСУДАРСТВЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО

ЖУРНАЛ
РУССКОГО
БОТАНИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

издаваемый Сектором науки Наркомпроса и Медгизом

Программа журнала: 1) оригинальные статьи по всем отраслям ботаники на русском языке, с франц., немец. или английск. резюме, 2) флористические заметки, 3) обзоры по отдельным научным вопросам, 4) рефераты новых русских и важнейших иностранных работ, 5) библиографический указатель по всем отраслям ботаники, 6) хроника научной жизни, 7) личные известия, 8) приложения (отчеты о деятельности общества и т. п.).

Почетные члены, согласно § 7 устава, получают издания общества бесплатно.

Редакционный комитет: *Н. А. Буш, В. Л. Комаров, С. П. Костычев, Л. И. Курсанов* (Москва), *В. А. Траншель.*

Исп. обяз. ответственного редактора: *В. А. Траншель.*

Адрес редакции:

Ленинград, Академия наук, Ботанический музей.

Выходит 6 книг в год.

Подписная цена на год — 10 р., на 6 мес. — 5 р.

В 1931 г. членам Ботанического общества бесплатно журнал не высылается.

Avis de la rédaction: Le „Journal" est l'organe de la „Société Botanique de l'URSS", constituée en 1916. Les articles originaux sont accompagnés d'un résumé en langue étrangére.

Adresse: Léningrad, Académia des Sciences, Musée Botanique

Подписка принимается; Ленинград, Центр, Пр. 25 Октября, 28, периодсектор Книгоцентра Леногиза; Москва, Ильинка, 3, периодсектор Огиза и всеми отделениями и филиалами Книгоцентра.

ЭПИДСЕКТОР ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОД РЕДАКЦИЕЙ
А. М. Безредка, О. О. Гартоха и П. В. Лебединского

ТОМ XIII ВЫП. 2—3

ГОСУДАРСТВЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО (МЕДГИЗ)

ЛЕНИНГРАД 1931 МОСКВА

20-я типография ОГИЗ'а имени Евгении Соколовой, Ленинград, проспект Красных Командиров, 29.

ОГЛАВЛЕНИЕ.

Стр.

П. Здродовский и Е. Воронина. — Экспериментальные исследования по цереброспинальному менингиту 85

С. С. Казарновская и Р. Х. Микаэлян. — Методы приготовления бактериальных антигенов при посредстве бактериофагического лизина 100

Л. Будаков, Н. Романенко и К. Токаревич. — Наблюдения над K. Weil-Felixa в условиях эпидемической вспышки сыпного тифа 111

А. А. Смородинцев и И. Г. Выгодская. — Проблема самозаражения в акушерстве . 118

М. И. Каневская, — Биологическая характеристика B. paratyphi abortus equi . . . 137

П. Н. Кашкин. — Пути проникновения туберкулезной палочки из кишечника в организм 146

Н. И. Германов. — К вопросу об ассимиляции углеводов из синтетических сред сибиреязвенной палочкой и антрокоидами 173

М. А. Кушнарев. — Изменчивость дифтерийного микроба 176

М. А. Кушнарев. — Микробиологическия и биохимическая очистка сточных кожевенных вод активным илом 182

Г. И. Перекропов и П. И. Степанов. — К вопросу о заболевании кишечника, вызванном *Octomitus* 191

Я. Я. Мериин. — К вопросу о среде для культур дерматомицетов 198

С. И. Городинская. — О способе Kodama и Takeda — диференциации холерных вибрионов 201

Г. А. Макарычев. — Значение среды Daranyi для культивирования микробов *colityphus* группы 204

И. Филаретов. — Способ обжига свечей Chaimberland, принятый в лаборатории академика И. П. Павлова 207

TABLE DES MATIÈRES.

Articles originaux.

Resumés.

Pages

T. P. Zdrodowsky et E. Voronine. — Recherches expérimentales sur la méningite cérébro-spinale 212

S. Kasarnowsky und R. Mikaeljan. — Methoden zur Herstellung von Antigenen mittels bacteriophager Lysins. III Mitteilung 212

L. Budakow, N. Romanenke und K. Tokarewitsch. — Beobachtungen über der Weil-Felix Reaktion im Laufe eines Aufflackerns des Flecktyphus 213

M. J. Kanewskaja — Zur biologischen Charakteristik des Bact. par. abortus equi . . 213

P. N. Kaschkin. — Die Wege, auf dem der Tuberkelbazillus aus dem Darmkanal in den Organismus dringt 214

G. A. Makarytscheff. — Die Bedeutung des Nährbodens von Daranyi für die Kultivierung von Mikroben der Coli-typhus Gruppe 214

Эпидемиологический сектор Государственного института экспериментальной медицины. Ленинград.

Экспериментальные исследования по цереброспинальному менингиту.

П. Здродовский и Е. Воронина

Современное состояние вопроса об экспериментальной менингококковой инфекции животных.

По единодушному утверждению всех авторов, экспериментальное воспроизведение цереброспинального менингита у обычных лабораторных животных (мыши, свинки, крысы, кролики) не удается ни при каких условиях заражения их менингококком (см. литературу: Dopter—1921, Jötten—1928, Murray—1929).

Правда, в 1906 г. Vastenberghe и Grysez опубликовали работу, в которой они утверждают, что им удавалось регулярно воспроизводить у кроликов типический менингит при субдуральном и церебральном заражении их культурами менингококка. Однако, наблюдения названных авторов представляются мало достоверными, так как по их собственному описанию менингококки, с которыми они экспериментировали, красились положительно по Граму. Murray поэтому совершенно справедливо указывает на невозможность обсуждения цитированных наблюдений.

Гораздо более благоприятные результаты были получены на обезьянах. Как это было в свое время показано Lingelsheim'ом и Leuchs'ом (1906) и в особенности Flexner'ом (1907), интраспинальное заражение обезьян менингококком вызывает у них заболевание, вполне аналогичное по клинике и патологической анатомии цереброспинальному менингиту человека. Наблюдения эти были подтверждены рядом авторов (Mac Donald, Wollstein, Shon, Amoss и Eberson, Jötten 1908—1929).

Таким образом до настоящего времени цереброспинальный менингит в достоверной форме наблюдался в экспериментальных условиях только у обезьян.[1]

Необходимо вместе с тем указать, что не только получение менингита, но и воспроизведение менингококковой инфекции вообще, в отношении обычных лабораторных животных, представляет проблему, которая до сих пор еще не нашла удовлетворительного разрешения.

Как известно, мыши и молодые свинки являются наиболее чувствительными к менингококку. При внутривенном или внутрибрюшном заражении достаточными дозами вирулентной культуры эти животные погибают. Однако и в этих случаях смертельного заражения скорее можно говорить

[1] В свое время Weichselbaum наблюдал экспериментальный менингит у собаки, зараженной интраспинально менингококками. Аналогичные наблюдения на козах сделали Cauncilman, Mallory и Wright (1898). Однако, поверочные опыты других исследователей не смогли подтвердить указанных наблюдений (Lingelsheim и Leuchs, Robertson—Milne, 1906).

о последствиях менингококковой интоксикации, чем об инфекции в собственном смысле.

Так, при внутрибрюшном заражении свинок resp. мышей у погибших животных на вскрытии обнаруживается перитонит с гнойным экссудатом, в котором могут быть обнаружены менингококки. Но и в этих случаях смертельного заражения в крови и во внутренних органах менингококки обнаруживаются лишь не регулярно (Dopter 1921); культура их может не удаваться даже при посевах из экссудата брюшной полости (Murray, 1929). С другой стороны, те же животные смертельно реагируют на впрыскивание достаточных доз убитых менингококков, resp. их лизатов. Таким образом в указанных опытах причина смерти животных связана прежде всего с отравлением их эндотоксинами, освобождающимися при распаде менингококков (Jötten, 1929).

К указанному нужно добавить, что по данным Dopter (1921) для свинок не удается установить надежно действующую смертельную дозу менингококковой культуры. Новейшие наблюдения Murray'я, изучавшего этот вопрос в отношении мышей при специальном учете условий выращивания менингококков, дали более благоприятные результаты.

Необходимо, наконец, особо подчеркнуть, что по утверждению всех новейших исследователей наибольшую устойчивость к менингококку проявляют кролики. Действительно, животным этим можно безнаказанно впрыскивать внутривенно или в брюшную полость огромные дозы менингококковой культуры заведомо вирулентной при тех же способах ее ведения для мышей или свинок.

Отметим, что Buchner и Christianu (1905) наблюдали к-ры менингококка, вызывавшие у кроликов общую смертельную инфекцию после внутрибрюшного заражения; но данные этих авторов до сих пор остаются одиночными и, повидимому, никем не подтверждены.

В итоге Jötten, резюмируя в недавно опубликованной монографии (1929) вопрос об экспериментальной менингококковой инфекции у лабораторных животных, приходит к очень пессимистическим выводам. По мнению этого автора, в настоящее время можно считать твердо установленным, что у лабораторных животных ни при каких условиях заражения менингококками нельзя воспроизвести инфекции, которую можно было бы рассматривать в аналогии с менингококковой инфекцией человека.

Нет необходимости доказывать, что отсутствие возможности экспериментировать на животных с менингококком чрезвычайно затрудняет изучение этой инфекции во всех отношениях. С другой стороны, отсутствие такой возможности особо затрудняет вопрос об изучении действия противоменингококковых сывороток и их стандартизации. В итоге глава о серотерапии цереброспинального менингита совершенно дезориентируется, как это в частности наблюдается в последнее время.

Учитывая особо важное значение проблемы экспериментальной менингококковой инфекции у лабораторных животных, мы предприняли ее ревизию в надежде, что быть может применение некоторых специальных методов позволит разрешить этот вопрос более удовлетворительно, чем это удавалось до сих пор. Как это будет видно из последующего, наши надежды в значительной степени оправдались.

ПЕРВАЯ ЧАСТЬ

Собственные наблюдения по экспериментальному менингиту у кроликов

а) Предварительные наблюдения

Поставив перед собой задачу о пересмотре возможности воспроизведения экспериментального менингита у лабораторных животных, мы предприняли ориентировочные опыты на кроликах, подвергая их субарахнои-

дальному заражению (см. ниже) эмульсией из культур менингококка, свежевыделенных от больных цереброспинальным менингитом.

К нашему удивлению, первые же опыты дали нам положительные результаты: зараженные кролики погибали с явлениями типического менингита, причем результаты бактериологического исследования и патолого-анатомическая картина не оставляли никакого сомнения в том, что мы имеем у наших животных экспериментальный менингококковый менингит. Нами были испытаны таким образом 4 свеже выделенных культуры и все они оказались способными воспроизводить у кроликов смертельный менингит. Вначале мы применяли для заражения кроликов довольно большие дозы культур — до 4 — 6 миллиардов, но последующие наблюдения показали, что и меньшие дозы — от 250 миллионов до 2 миллиардов — также могут вызывать смертельное заболевание с явлениями менингита.

Таким образом, первые же опыты с очевидностью убедили нас в том что вопреки существующему мнению у кроликов при субарахноидальном заражении менингококком возможно воспроизведение типического менингита.

Вскоре, однако, мы были дезориентированы опытами: стандартная культура менингококка, надежно убивавшая кроликов с явлениями менингита в дозе до 2 миллиардов и меньше, неожиданно утратила свои патогенные свойства для кроликов. Имея уже довольно большое число удачных опытов, с несомненностью доказавших возможность воспроизведения у кроликов экспериментального менингита, мы естественно стали искать причину неудачи в изменении вирулентности культуры, связывая последнее с несоответствием применявшихся сред (асцит-агар, сыворотка Леффлера и частью кровяной агар). Это в свою очередь побудило нас к поискам рациональной среды.

Ознакомившись с работами Murray'я, подробно изучавшего вопрос о влиянии сред на сохранение вирулентности менингококка в отношении мышей, мы попытались использовать рекомендуемую этим автором яичную среду Dorset. По указанию Murray, на среде Dorset менингококки прекрасно сохраняют вирулентность для мышей при условии перевивок с интервалами не больше 10 — 14 дней. Освежив ослабевшую культуру предварительными пассажами через кроликов (заражение большими дозами), мы в дальнейшем стали выращивать менингококков только на среде Dorset. Культура в результате этого вполне регенерировалась, восстановив полностью способность вызывать у кролика смертельный менингит. Восстановившаяся вирулентность культуры оказалась настолько постоянной, что мы смогли установить смертельную рабочую дозу нашей разводки менингококка, причем последующие опыты на протяжении многих недель убедили нас в постоянстве действия определенной смертельной дозы. Позднее то же нами было установлено и в отношении других культур менингококка.

Таким образом наши ориентировочные опыты, установив несомненную возможность экспериментального воспроизведения цереброспинального менингита у кроликов, вместе с тем показали, что безусловной предпосылкой для этого является определенная степень вирулентности менингококка, легко утрачивающаяся им при выращивании на общепринятых питательных средах (асцит-агар и особенно сыворотка Löffler'a).

Одновременно ориентировочные опыты, в подтверждение наблюдений Murray'я, показали, что *выращивание менингококков на среде Dorset способно сохранять их вирулентные свойства на определенном уровне.* Это обстоятельство в дальнейшем не только позволило нам успешно экспериментировать на кроликах, но и дало возможность пользоваться в опытах надежно действующей смертельной дозой менингококковой культуры.

Последняя возможность в свою очередь открыла перспективу по экспериментальному анализу отношений иммунитета при менингококковой инфекции, включая вопрос об изучении действия иммунных сывороток in vivo.

На основе всех этих данных, полученных при ориентировочных опытах, и были в дальнейшем развернуты систематические исследования по экспериментальному менингиту с применением его для изучения отношений иммунитета при менингококковой инфекции.

б) Систематические исследования.

Переходя к изложению результатов наших систематических исследований по экспериментальному менингиту у кроликов, остановимся прежде всего на характеристике и дозировке менингококковых культур, которыми мы пользовались в опытах, на характеристике подопытных животных и на описании методов заражения.

1. *Характеристика культур и дозы.*

Всего нами было испытано на кроликах с положительными результатами 8 культур менингококков, свежевыделенных из цереброспинальной жидкости от больных менингитом. Культуры были вполне типическими с точки зрения морфологии, окраски, роста на питательных средах и отношения к углеводам. Пять из восьми культур были типированы по сывороткам Парижского пастеровского института; из них три относились к типу *A* и две к типу *B* по французской классификации.

В систематических работах мы пользовались двумя эталонными культурами: № 180 типа *A* (*A* — 180) и № 126 типа *B* (*B* — 126). Культура *A* — 180 представляла первый пассаж от кролика и культура *B* — 126 — десятый пассаж от кролика [1]. В течение всего цикла работ обе культуры поддерживались на среде Dorset без промежуточных пассажей на кроликах.

Для заражения кроликов применялись 18 — 24-часовые культуры на среде Dorset. Заражение производилось эмульсией культур, смытых физиологическим или Ringer'овским раствором. Для дозировки эмульсии менингококков стандартизовались оптически путем сравнения их мутности с обычным бактерийным стандартом. Таким образом дозировка выражалась в соответствующих числах миллионов или миллиардов бактерийных тел. Так как некоторые авторы (Murray) в своих опытах выражали дозировку в миллиграммах влажной культуры, был произведен ряд сравнительных весовых определений влажного бактерийного налета со среды Dorset. В среднем оказалось, что 1 миллиард менингококков, определенный по мутности, равен приблизительно 2 *мг* влажной культуры.

В опытах на кроликах применявшиеся дозы варьировали от 125 — 250 миллионов ($^1/_8$ — $^1/_4$ *мг*) до 2 — 4 миллиардов (4—8 *мг*). Для эталонных культур были определены „рабочие" смертельные дозы. Дозы эти равнялись: для культуры *A* — 180 — 1 миллиарду (2 *мг*) и для культуры *B* — 126 — 2 миллиардам (4 *мг*). Характеристика действия этих смертельных доз приводится в соответствующей главе.

---

[1] Пассажи менингококка через кроликов с промежуточными посевами ликвора на среду Dorset удаются очень легко; для культуры *B* — 126 мы в настоящее время имеем уже 18 пассажей. В одной серии опытов нам удался троекратный пассаж менингококка с субарахноидальной перевивкой ликвора от кролика к кролику непосредственно.

2. *Характеристика животных и методика заражения.*

В своих опытах мы пользовались, как правило, молодыми кроликами, весом приблизительно от 1300 до 1600 *г* (в среднем около 1500 *г*). Наблюдения показали, что экспериментальный менингит можно воспроизводить и на взрослых кроликах (с весом выше 2000 *г*), однако, в этом случае результаты могут быть непостоянными, очевидно в связи со значительным разнообразием индивидуальной устойчивости у взрослых животных. Последняя несомненно имеет место и среди кроликов переходного возраста, но здесь она менее выражена и, как показывают опыты, при подборе соответствующих доз культуры, влияние ее на опыты может быть в значительной степени устранено.

Как уже указывалось выше, кролики в наших опытах заражались субарахноидально с применением субокципитальной пункции. Метод субокципитальной пункции, прекрасно разработанный в лаборатории Сперанского, является весьма точным и очень удобным для субарахноидальных заражений. Кролики переносят этот метод очень хорошо, причем на протяжении ряда дней можно совершенно безнаказанно для животных производить ежедневные пункции, что позволяет делать систематические наблюдения над состоянием ликвора в течение инфекции.

Техника субокципитальной пункции очень простая и требует лишь небольшого навыка со стороны оператора. Мы пользовались субокципитальной пункцией в том виде, как она практикуется в лаборатории Сперанского, т. е. с эфирным наркозом кролика, фиксированного на операционной доске.

От д-ра Salomon, при посещении ею нашей лаборатории, мы узнали, что в Парижском пастеровском институте субокципитальная пункция кроликов производится без наркоза, причем вместо укрепления животного на доске ассистент фиксирует кролика левой рукой под мышкой, одновременно сгибая его голову правой рукой (голова берется за уши). Оператор вкалывает полую иглу несколько отступя от затылочного гребня, и после того как из иглы вытечет достаточное количество ликвора, в нее вставляется шприц и в субарахноидальное пространство вводится испытуемая жидкость. Как мы убедились из демонстрации Salomon, а позднее и на собственном опыте, описанная техника пункции удается весьма легко и производится очень быстро. Недостатком ее однако является то, что вколотая игла может легко сместиться от сокращения мышц. Может быть при достаточном навыке можно пользоваться и этой упрощенной техникой; все же мы предпочитали применять более спокойный и более точный метод Сперанского, требующий, правда, несколько больше времени.

При субарахноидальном заражении кроликов мы предварительно эвакуировали около 0,5 $см^3$ ликвора, а затем вводили 0,5 $см^3$ менингококковой эмульсии той или иной концентрации.

Отметим здесь же, что в специальной серии опытов мы заражали кроликов через глазничную полость по методу Dawson-Oschida, т. е. с введением материала под основание мозга, через отверстие глазного нерва. Мы убедились, что и этим способом можно воспроизводить у кроликов смертельный менингит, но благодаря недостаточной надежности самого метода результаты получаются не постоянные (из 8 подопытных кроликов заразились 3), почему мы и оставили его, предпочитая пользоваться более точным методом субокципитальной пункции. Во всяком случае удачные опыты заражения через отверстие глазничного нерва показывают, что для воспроизведения менингита у кроликов достаточно субарахноидальное введение менингококка без предварительной эвакуации ликвора.

Наконец укажем, что в ряде опытов нами было испробовано внутривенное заражение кроликов очень большими дозами менингококка, заведомо вирулентного для кроликов при субарахноидальном введении. Кро-

лики заражались с предварительной или последовательной „буксацией" по Сперанскому (нарушение непроницаемости гемоэнцефалитического барьера повторным извлечением и введением ликвора). Все эти опыты однако остались безрезультатными.

Перейдем теперь к характеристике результатов, полученных в течение наших исследований.

3. *Клиническая картина менингококковой инфекции у кроликов при субарахноидальном заражении.*

В общей сумме нам пришлось наблюдать свыше 80 случаев смертельной инфекции у кроликов при субарахноидальном заражении их менингококком. Что касается эталонных культур *A*—180 и *B*—126, то при заражении дозами от 125 миллионов до 1—2 миллиардов смертельная инфекция наблюдалась в 90%, а при заражении дозами 1 миллиард для культуры *A*—180 и 2 миллиарда для культуры *B*—126 (рабочие смертельные дозы) животные погибали в 100%.[1]

Наблюдавшаяся клиническая картина экспериментальной инфекции может быть схематически охарактеризована следующим образом.

Как правило, уже в ближайшие часы после субарахноидального введения менингококков у зараженных кроликов наблюдается повышение температуры (до 40—41°С) и одышка, нередко очень резко выраженная. Симптомы эти очевидно развиваются в результате действия освобождающихся эндотоксинов, так как в той же самой форме они наблюдаются и после субарахноидального введения убитых менингококков.

В дальнейшем постепенно развивается картина инфекции в собственном смысле, причем в зависимости от вирулентности культуры, дозы и индивидуальности животного клиническое выражение ее может быть различно. В общем можно различать три основных формы клинического течения инфекции.

а) *Типическая форма с резко выраженными менингеальными явлениями.* В этих случаях наблюдаются классически выраженное сведение затылка, повышение периферической чувствительности, особенно в области позвоночника (на раздражение кролик отвечает вздрагиванием, судорогами и иногда криком). Наряду с этим очевидно имеют место самостоятельные боли (кролик иногда стонет). Отмечаются в некоторых случаях судорожные припадки, а иногда типический нистагм, причем у альбиносов наблюдается резкая гиперемия глазного яблока. Наряду с указанным, как правило развиваются парезы и параличи зада, иногда распространяющиеся и на переднюю часть тела. Одышка резко выражена. Первоначальное повышение температуры сменяется гипотермией. Инфекция разрешается смертью на 2—4-й день после заражения.

б) *Острая паралитическая форма.* Для этой формы характерно очень бурное развитие инфекции с нижеследующими симптомами: резко выраженная одышка, быстро развивающаяся гипотермия, общая прострация, ранние прогрессирующие параличи зада. Менингеальные явления тушуются на фоне общей прострации. Животное погибает на протяжении 1—2 дней после заражения.

в) *Подострая паралитическая форма.* В этих случаях инфекция развивается более спокойно. Характерные параличи зада начинаются со 2—3-го дня и в дальнейшем прогрессивно нарастают. Постепенно разви-

[1] При последующих наблюдениях (по окончании работы) культура *B*—126, консервировавшаяся в течение 2 мес. на среде Dorset без пассажа на кроликах, в единичных случаях не убивала кроликов в дозе 2 миллиарда. После проведения через кролика культура полностью восстановила исходную вирулентность.

вается общая прострация. Сведение затылка наблюдается в отдельных случаях. Животное погибает в течение 5 — 7 дней и позже.

В целях контроля мы впрыскивали кроликам в субарахноидальное пространство двойные дозы менингококковой эмульсии, убитой подогреванием при 60°С. Как правило, на такую прививку убитых менингококков животные отвечают уже в ближайшие часы повышением температуры и одышкой. Однако, эти симптомы постепенно исчезают, и животное обычно вполне оправляется на протяжении 2 — 3 дней. Иногда у кроликов при таких опытах отмечаются характерные явления общей возбудимости, как результат действия эндотоксинов. В одном случае мы наблюдали очень интересную картину *delirium*'а, длившуюся 2 дня; позднее кролик совершенно оправился. Таким образом при субарахноидальном введении убитых менингококков у животных обнаруживаются характерные явления, связанные очевидно с действием эндотоксинов. Однако при умеренных дозах (не превышающих 4 миллиардов в наших опытах) эти явления носят преходящий характер.

4. *Длительность менингококковой инфекции в зависимости от дозы.*

При заражении 62 кроликов культурами *A* — 180 и *B* — 126 при дозах от 125 миллионов до 2 миллиардов длительность смертельной менингококковой инфекции была нижеследующая:

Длительность	1 день	2 дня	3 дня	4 дня	6 — 7 дней
Число	35	11	6	5	5
%	56	17,7	9,7	8,4	8,4

Те же культуры, введенные 28 кроликам в заведомо смертельных дозах (1 миллиард для культуры *A* — 180 и 2 миллиарда для культуры *B* — 126), дали инфекцию нижеследующей длительности:

Длительность	1 день	2 дня	3 дня	4 дня
Число	21	4	3	0
%	75	14,3	10,7	0
	89,3%			

Наконец те же культуры при заражении 12 кроликов меньшими дозами (от 125 до 500 миллионов для *A* — 180 и от 125 миллионов до 1 миллиарда для B — 126) вызвали соответственно более длительную инфекцию:

Длительность	1 день	[illegible]ня	3 дня	4 дня	6 дней
Число	4	2	2	2	2
%	33,6	16,6	16,6	16,6	16,6
	50,2%			33,2%	

Как видно из приведенных данных, воспроизводимая у кроликов менингеальная инфекция характеризуется, как острое или очень острое

смертельное заболевание. В то же время мы наблюдаем, что длительность инфекции зависит от дозы вируса: чем меньше эта доза, тем длинее течение инфекции. Что касается действия смертельных доз, определенных для *A*—180 (1 миллиард) и *B*—126 (2 миллиарда), то они убивали подопытных животных в течение 1—2 (89,3%) или 3 (10,7%) дней. Иными словами, дозы, принятые как смертельные, были высоко деятельны и довольно постоянны.

Небезинтересно сопоставить смертельные дозы, определенные в наших опытах для кроликов весом около 1500 *г* при субарахноидальном заражении, со смертельными дозами, которые приводит Murray (1929) для мышей весом 20 *г* при внутрибрюшном заражении.

По Murray'ю *DLM* для наиболее вирулентных культур менингококка в отношении мышей равнялась 1 *мг*, очень редко 0,5 *мг* и в виде исключения 0,25 *мг*; для культур хорошей вирулентности *DLM* обычно равняется 2—4 *мг*. В наших опытах избыточная (рабочая) смертельная доза для кроликов равнялась 2 *мг* (1 миллиард) и 4 *мг* (2 миллиарда). Таким образом величина смертельной дозы (2—4 *мг*), определенная в наших опытах для кроликов весом 1500 *г*, равняется обычной *DLM* Murray'я для мышей весом 20 *г*. Из сопоставления этих данных видно, насколько субарахноидальное заражение чувствительнее внутрибрюшного.

5. Патологическая анатомия экспериментальной менингококковой инфекции.

Цереброспинальная жидкость (ликвор) кроликов, зараженных субарахноидально менингококками, обнаруживает очень характерные изменения.

Внешний вид ликвора может вариировать от полупрозрачного до очень мутного с гнойными хлопьями. Количество ликвора может быть нормальным или наоборот отчетливо увеличенным. В последнем случае жидкость под ясно выраженным давлением быстро наполняет пастеровскую пипетку, вколотую в субарахноидальное пространство. Микроскопическая картина ликвора также варьирует: в одних случаях в препарате обнаруживается огромное количество лейкоцитов при умеренном или ничтожном содержании менингококков; в других, напротив, наблюдается огромное количество менингококков при полном отсутствии или ничтожном содержании лейкоцитов. Между указанными крайними картинами располагаются различные промежуточные формы. В общем, как правило, при бурно протекающей инфекции (острая паралитическая форма) наблюдается большое количество менингококков в ликворе при наличии малого количества лейкоцитов или при отсутствии их—при более спокойном течении инфекции отмечаются обратные соотношения.

При заражении кроликов умеренными несмертельными дозами культуры, систематическое исследование ликвора обнаруживает в нем нижеследующие изменения. В первой фазе инфекции отмечается очень энергичная реакция полинуклеаров при умеренном или малом количестве менингококков; позднее количество полинуклеаров уменьшается — исчезают и менингококки; одновременно начинают появляться лимфоциты и мононуклеары. В дальнейшем полинуклеары исчезают, замещаясь отдельными лимфоцитами и мононуклеарами; наконец, мало-по-малу ликвор приходит в нормальное состояние.

При вскрытии погибших кроликов бросается в глаза резкая или очень резкая гиперемия мозга. Иногда наблюдаются множественные точечные кровоизлияния в вещество мозга, особо резко выраженные в спинном мозгу. Исследование препаратов оттисков обнаруживает наличие лейко-

цитарного экссудата, покрывающего подобно вуали мозговую поверхность. Макроскопически выраженные гнойные наложения обычно не встречаются.

Со стороны внутренних органов обращает на себя внимание довольно частое присутствие пневмонических очагов в легких. Далее очень характерно и постоянно резкое переполнение мочевого пузыря, как выражение параличей.

6. Бактериология экспериментальной менингококковой инфекции.

Микроскопическое исследование и посевы ликвора кроликов, погибших от экспериментального заражения, с большим постоянством обнаруживают наличие менингококков. Так, при бактериологическом исследовании 50 случаев культура менингококков была получена 47 раз, т. е. в 94%. Наиболее поздние находки менингококка в ликворе наблюдались на 4—5-й день после заражения.

Весьма характерно очень частое (если не постоянное) присутствие менингококков в крови и в органах (селезенка, печень). Так, при исследовании 33 случаев смертельной инфекции гемокультура менингококков была получена 27 раз, т. е. в 81,7%. Наиболее поздние находки менингококков в крови относятся к 3—4 дню после заражения.

Необходимо, наконец, отметить, что иногда мы наблюдали у кроликов, зараженных менингококком, присоединение вторичной инфекции, обнаруживающейся как со стороны ликвора, так и во внутренних органах. Нет сомнения, что эти случаи вторичной инфекции развились в результате мобилизации *„microbes de sortie“* (микробов выхода) под влиянием менингококкового заражения. Из мобилизовавшихся таким образом микробов наблюдалась гемоглобинофильная, очень мелкая, полиморфная в культурах палочка, напоминающая бацилла Pfeiffer'a, с другой стороны — мелкий кокко-бацилл, повидимому, из группы септицемии. Характерно, что вторичные инфекции, как правило, наблюдались у кроликов, больных ринитом, который обостряется под влиянием эфирного наркоза. Очевидно, вторичная инфекция возникала за счет мобилизации микробов из носоглоточной полости.

Один из случаев мобилизации микроба выхода представляет особый интерес с точки зрения общего патогенеза менингитов. Кролик был заражен не смертельной дозой менингококка, вызвавшей у него переходящую реакцию. У внешне оправившегося кролика на 6-й день неожиданно развилась классическая картина менингита, от которого он и погиб. На вскрытии был обнаружен резко выраженный гнойный менингит с чистой культурой коккобацилла при отсутствии менингококка. Приведенный случай представляет особый интерес в том отношении, что здесь под влиянием переходящей менингококковой инфекции мобилизовавшийся микроб дал локализацию в оболочке мозга, вызвав в дальнейшем самостоятельный гнойный менингит, что очевидно нужно связать с диспозицией, которую создала в мозговых оболочках предшествовавшая легкая инфекция их менингококком.

В общем наблюдавшиеся при экспериментальном менингококковом менингите случаи вторичных инфекций мозговых оболочек за счет мобилизации микробов выхода представляют очень большую аналогию с вторичными инфекциями цереброспинального менингита, встречающимися у человека (присоединение инфекции диплококка Френкеля, палочки Pfeiffer'a и др.).

ВТОРАЯ ЧАСТЬ.

Иммунологические наблюдения на базе экспериментального менингита у кроликов.

Имея в своем распоряжении культуры менингококков *A* — 180 и *B* — 126 с определенной смертельной дозой для кроликов, мы предприняли ряд исследований по выяснению некоторых вопросов иммунитета при менингококковой инфекции. В частности, мы подвергли прежде всего изучению вопрос об активной иммунизации кроликов против субарахноидального заражения смертельной дозой менингококка. С другой стороны, базируясь на экспериментальном менингите, мы сделали ряд наблюдений по действию на менингококков специфической сыворотки. Полученные результаты резюмируются в ниже приводимых главах.

1. Вакцинация не предохраняет кроликов против субарахноидального заражения менингококком.

Группа кроликов была подвергнута подкожной и внутривенной вакцинации живыми, убитыми нагреванием и формалинизированными культурами менингококков. Применявшиеся дозы вакцины колебались от 0,5—1,0 до 10—15 миллиардов, количество инъекций от 2—3 до 5. Общее количество бактерийных тел, которое получали подопытные кролики в течение иммунизации, колебалось от 3,5—17 до 23—39 миллиардов. Интервалы между впрыскиваниями вакцины были от 7 до 10 дней. Испытание кроликов на иммунитет производилось в сроки от 14 до 30 дней по окончании вакцинации. Испытание делалось посредствам субарахноидального заражения смертельной дозой менингококковой культуры.

При описанной постановке опытов выяснилось, что все иммунизированные кролики, независимо от схемы их вакцинации, погибают от субарахноидального заражения менингококком, не отличаясь в этом отношении от контрольных животных.

Таким образом оказалось, что *вакцинация не способна предохранить кроликов против субарахноидального заражения их менингококком.* Какова причина этих неудач? Очевидно можно бы думать о двух наиболее вероятных объяснениях: во-первых, вакцинированные кролики не приобретают вообще иммунитета против менингококка; во-вторых, субарахноидальная полость resp. нервная система сохраняет чувствительность к менингококку, несмотря на развитие иммунитета в других системах организма, так как накопляющиеся под влиянием вакцинации специфические противотела не проникают в субарахноидальное пространство.

Для выяснения этих вопросов мы подвергли изучению сыворотки вакцинированных кроликов в целях определения их иммунных способностей.

2. Испытание иммунных свойств сывороток вакцинированных кроликов.

Для изучения иммунных способностей сывороток вакцинированных кроликов мы подвергли их испытанию in vivo, применив метод одновременного впрыскивания в субарахноидальное пространство свежих кроликов падающих доз испытуемой сыворотки в смеси со смертельными дозами менингококковой культуры. Метод этот строился на вполне оправдавшемся допущении, что достаточные дозы активной специфической сыворотки

должны предохранять животное от смертельного менингита в результате соответствующего воздействия сыворотки на менингококков.

Опыты ставились по нижеследующей схеме:

Приготовляется густая эмульсия из 20—24-часовой стандартной культуры менингококка, выращенной на среде Dorset. Эмульсия разводится физиологическим раствором с таким расчетом, чтобы 0,5 *см*³ ее содержало 2 заведомо смертельных дозы для кролика весом около 1500 *г* (напр., для культуры *B* — 126, смертельная доза которой равна 2 миллиардам, эмульсия разводится таким образом, чтобы в 1 *см*³ содержалось 8 миллиардов бактер. тел). В маленькие стерильные стаканчики или в рюмки наливается по 0,5 *см*³ приготовленной таким образом эмульсии. В дальнейшем к эмульсии прибавляется по 0,5 *см*³ испытуемой сыворотки не разведенной, разведенной 1:2, 1:4 и т. д. Таким образом в стаканчиках приготовляются смеси, содержащие в 1 *см*³ 2 смертельные дозы менингококка + падающие дозы испытуемой сыворотки (0,5 *см*³, 0,25 *см*³, 0,125 . . . *см*³). Смеси оставляются в термостате в течение 15—30 минут, а затем от каждой из них впрыскивается по 0,5 *см*³ в субарахноидальное пространство кроликам весом около 1500 *г*. Кролики таким образом получают по одной смертельной дозе менингококков + 0,25, 0,125, 0,0625 . . . . *см*³ испытуемой сыворотки. Параллельно ставятся контроли с заменой испытуемой сыворотки нормальной (в дозе 0,25 *см*³) и введением менингококковой эмульсии без сыворотки (одна смертельная доза). Отметим, что в случае появления в эмульсии с иммунной сывороткой агглютинации, жидкость тщательно смешивается перед впрыскиванием кролику.

По описанному методу нами была испытана сыворотка у группы вакцинированных кроликов, причем полученные результаты оказались чрезвычайно показательными. *Сыворотка от всех вакцинированных кроликов обнаружила способность предохранять свежих кроликов против смертельного менингита, причем предохраняющая доза сыворотки в различных случаях колебалась от 0,12 до 0,06 см*³. Нормальная сыворотка в дозе 0,25 *см*³ оказалась лишенной превентивного действия.

Для иллюстрации приводим протокол опыта (см. табл. 1).

Табл. 1

Превентивное действие сыворотки кроликов, вакцинированных культурой менингококка типа B.

Дозы сыворотки	№№ иммунных сывороток, вес кроликов в опыте и исход						Нормальная сыворотка		Контроли без сыворотки	
	96		96		129					
0,25	1480	0	1750	0	1600	0	1350	+	1600	+
									2000	+
0,12	1550	0	1550	0	1350	0	2050	+	2000	+
			1450	0						
0,06			1600	0	1400	+				
			1400	0						

Обозначения: 0 — выживание, + — смерть.

Примечание. Смертельная доза в опытах (культура *B* — 126) равна 2 миллиардам.

Результаты опытов таким образом совершенно определенно говорят о том, что *вакцинированные кролики остаются чувствительными к субарахноидальному заражению менингококками, несмотря на высокую иммунность их крови*. Отсюда с очевидностью следует, что специфические про-

тивотела не проникают в субарахноидальное пространство resp. в центральную нервную систему. Нам оставалось лишь обосновать это положение непосредственными опытами.

С этой целью вакцинированные кролики были подвергнуты субарахноидальному заражению смертельной дозой менингококков в смеси с их собственной сывороткой. Опыты эти показали, что *собственная сыворотка вакцинированных кроликов предохраняет их от смертельного менингита.* Соответствующие протокольные иллюстрации приводятся в табл. 2.

Табл. 2

Превентивное действие сыворотки вакцинированных кроликов в отношении тех же кроликов.

	Серия А				Серия В			
	№№ кролик.	Вес	Сыворот. анти-В крол. 96	Результаты	№№ кролик.	Вес	Сыворот. анти-В крол. 128	Результаты
Кролики вакцинированные	96	1400	—	+	128	1600	0,25	0
Кролики свежие	139	1480	0,25	0	178	1300	0,25	0
	140	1550	0,12	0	147	1350	0,12	0
	179	1600	—	+	148	1400	0,06	+

Обозначения, как в табл. 1.

Примечание. Все кролики заражались смертельной дозой (2 миллиарда) к-ры *B*—126.

Таким образом *вакцинированные кролики остаются чувствительными к субарахноидальному заражению, так как специфические противотела не проникают в субарахноидальную систему. Если ввести искусственно в субрахноидальное пространство таких кроликов вместе с менингококковой культурой их собственную сыворотку, животные благополучно справляются со смертельной инфекцией.*

3. Испытание противоменингококковых сывороток лошадей на основе экспериментального менингита у кроликов.

Как мы уже видели, выше описанный *метод симультанного введения в субарахноидальное пространство кролика смеси иммунной сыворотки - смертельная доза менингококковой культуры позволяет не только выявлять превентивное действие специфической сыворотки, но и расценивать его количественно* (определение минимальной действующей дозы сыворотки). Установив этот факт, мы естественно сделали попытку применения данного метода в целях оценки противоменингококковых сывороток от гиперимунизированных лошадей. С этой целью мы испытали по указанному методу лошадиную сыворотку № 1 анти-*A* и сыворотку № 2 анти-*B*. Обе эти сыворотки были получены от лошадей, подвергавшихся длительной внутривенной иммунизации соответствующего типа культурами менингококка свежевыделенными из ликвора больных цереброспинальным менингитом. Опыты показали, что при заражении животных культурами гомологического типа сыворотка № 1 анти-*A* предохраняет кроликов против смертельного менингита в дозе 0,25 *см*³ и сыворотка № 2 анти-*B* в дозе 0,12 *см*³. Меньшие дозы (0,12 *см*³ для анти-*A* и 0,06 *см*³ для анти-*B*) оказались при испытании недействительными. С другой стороны

выяснилось, что сыворотка анти-*A* не предохраняет кролика против субарахноидального заражения менингококком *B*, так же как сыворотка анти-*B* не действительна против заражения менингококком *A*. Для иллюстрации приводим соответствующие протоколы опытов, представленные в табл. 3.

Табл. 3

Действие противоменингококковых сывороток типа *A* и *B* в отношении гомологических и гетерологических типов менингококков.

№№ кроликов	77	54	51	87	143	157	95	93
Вес	1400	1800	1400	1520	1420	1470	1350	1700
Типы сыворотки	*A*	*A*	*A*	*A*	*B*	*B*	*B*	*B*
Дозы	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Типы культуры	*A*	*A*	*B*	*B*	*B*	*B*	*B*	*A*
Смертельная доза в миллиардах	1,0	1,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	1,0
Результаты	0	0	+	+	0	0	0	+

Обозначения, как в предыдущих таблицах.

Таким образом *метод перекрестного испытания действия противоменингококковых сывороток с применением экспериментального менингита со всей очевидностью показывает решающее значение типа сыворотки и строгую специфичность действия ее лишь в отношении соответствующего типа менингококков*. Вместе с тем полученные результаты показали с несомненностью высокую чувствительность и специфичность разработанного метода испытания сывороток на основе экспериментального менингита кроликов.

В дальнейшем, пользуясь тем же методом, мы испытали действие еще трех противоменингококковых сывороток анти-*A* (№№ 3, 4, 5), происходивших от лошадей, иммунизированных старыми лабораторными культурами менингококка типа *A*. Все три сыворотки были испытаны в дозах 0,25 и 0,12 *см*^{3}, в отношении смертельной дозы (1 миллиард) эталонной культуры *A* — 180. Сыворотки оказались неспособными предохранить кроликов от смертельного менингита. Какова причина выяснившейся недействительности указанных трех сывороток? Мы полагаем, что она связана с антигенной неполноценностью старых лабораторных культур, которые в данном случае применялись для иммунизации лошадей. Вывод этот оправдывается сопоставлением изученных кроличьих и лошадиных сывороток. Сравнительная характеристика их такова.

Кроличьи сыворотки получились при иммунизации вирулентными культурами менингококка тщательно сохранившимися на среде Dorset. Сыворотки эти оказались наиболее эффективными (предохраняющие дозы от 0,12 *см*^{3} до 0,06 *см*^{3}). Между прочим эти же сыворотки обнаруживали очень незначительную агглютинирующую способность (титр $^1/_{50}$—$^1/_{100}$).

Лошадиные сыворотки № 1 и № 2, оказавшиеся достаточно эффективными (предохраняющие дозы 0,25 *см*^{3} и 0,12 *см*^{3}) получались при внутривенной иммунизации ло-

шадей свежевыделенными культурами менингококков, сохранявшимися однако на мало удовлетворительной среде Löffler'g. Агглютинирующий титр этих сывороток был около $^1/_{1000}$ и алексин-фиксирующие дозы в пределах 0,001 и 0,003.

Наконец оказавшиеся недействительными сыворотки № 3, 4, 5 происходили от лошадей, иммунизировавшихся по той же схеме, но старыми лабораторными культурами. По агглютинации и фиксации алексина эти сыворотки не отличались от предыдущих.

Сопоставляя приведенные данные, трудно допустить, что связь между эффективностью сывороток и характером культуры, которая применялась для иммунизации животных, является случайным совпадением. Напротив, все говорит за то, что при прочих равных условиях *эффективность получаемых противоменингококковых сывороток непосредственно зависит от антигенной полноценности применяемых для иммунизации культур. Наиболее полноценными очевидно должны быть свежевыделенные вирулентные культуры или вообще культуры, которые выращиваются в условиях, сохраняющих их вирулентность.* В практическом отношении эти факты имеют очень большое значение для производства сывороток.

Вместе с тем нельзя обойти молчанием и еще одного явления. Как видно из приведенных данных, *эффективность сыворотки in vivo не всегда параллельна с титрами реакций, которые она обнаруживает in vitro* (р. агглютинации, р. фиксации алексина). Отсюда возникает вопрос о *сомнительной ценности* применяемых методов титрования противоменингококковых сывороток in vitro. Впрочем эта проблема требует еще дополнительной проработки под контролем одновременного испытания сывороток in vivo.

Резюме.

На основании экспериментальных данных, изложенных в настоящей статье, мы считаем себя вправе сделать нижеследующие основные выводы.

Прежде всего, вопреки общепризнанному мнению, наши опыты доказали с несомненностью возможность регулярного воспроизведения у кроликов смертельного экспериментального менингита при условии субарахноидального заражения их достаточными дозами вирулентной культуры менингококков типа *A* и *B*.

Вместе с тем опыты выяснили практическую доступность подбора определенной дозы менингококковой культуры, с постоянством вызывающей у молодых кроликов (весом около 1500 *г*) смертельный менингит при субарахноидальном заражении.

Установленные факты имеют двоякое значение. С одной стороны, они открывают отсутствовавшую до сих пор возможность изучения цереброспинального менингита в экспериментальных условиях на общедоступном лабораторном животном (кролик). С другой стороны, эти факты намечают новые перспективы по изучению отношений иммунитета при менингококковой инфекции на базе экспериментального менингита.

Нашими опытами установлено, что субарахноидальное введение активной противоменингококковой сыворотки вместе с смертельной дозой вирулентной менингококковой культуры предупреждает развитие у кролика смертельного менингита. Выявляемое таким образом превентивное действие сыворотки строго специфично и обнаруживается только в отношении гомологического типа менингококка.

Указанный факт устанавливает перспективу для разработки основанного на экспериментальном менингите метода для оценки и титрования противоменингококковых сывороток, а равно для критического пересмотра практикуемых методов титрования их in vitro и соответствующего анализа методов иммунизации лошадей.

В наших опытах применение указанного способа позволило в частности выяснить, что вакцинированные к менингококку кролики, сохраняя исходную чувствительность к субарахноидальному заражению менингококком, предохраняются против смертельного менингита, если вместе с смертельной дозой менингококка им вводится в субарахноидальное пространство их собственная сыворотка.

Практические перспективы применения нашего способа для титрования противоменингококковых сывороток зависят от разрешения методической проблемы сохранения вирулентности менингококковых культур в лабораторных условиях.

С этой целью нами испытана рекомендованная Murray'ем, яичная среда Dorset, давшая нам вполне удовлетворительные результаты. Эталонные культуры менингококков, перевивавшиеся на этой среде с интервалами не больше 10—14 дней, в наших опытах хорошо сохраняли свою вирулентность для кроликов на протяжении многих недель. Одна из культур (*B* — 126), выделенная от больного около 6 месяцев тому назад, при выращивании ее на среде Dorset, с периодическими пассажами через кролика, полностью сохраняет исходную вирулентность до настоящего времени.

Наблюдения наши по сохранению вирулентности менингококковых культур однако еще недостаточны, чтобы на основании их можно было сделать соответствующие выводы. Вопрос об условиях изменения и сохранения вирулентности менингококковых культур является в настоящее время предметом специального изучения в одной из наших лабораторий.

Можно думать, что культуры менингококка, выделяемые от больных, являются патогенными для кролика вообще (при субарахноидальном заражении), если они выращиваются на средах, не вызывающих их дегенерации. Поскольку выращивание на среде Dorset удовлетворительно сохраняет вирулентность менингококков, представляется особо рациональным для получения патогенных штаммов производить посевы из ликвора от больных непосредственно на эту среду (рекомендуется для получения культуры засевать на среду гной).

Многократные пассажи культуры через кроликов повидимому стабилизируют вирулентные свойства менингококка. С другой стороны, культуры, частично ослабевшие в своих вирулентных свойствах, способны регенерировать их при пассажах через кроликов (субарахноидальное заражение большими дозами).

При выборе животных для опытов необходимо пользоваться молодыми или полувзрослыми кроликами (в пределах около 1500 *г* весом для обычных пород). Повидимому кролики-альбиносы восприимчивее по сравнению с нигритами. Поэтому в опытах, требующих особой тщательности, предпочтительно пользоваться животными одной масти.

Опыты с экспериментальными воспроизведением менингита у кроликов, как и все опыты на животных, в известной степени зависимы от индивидуальности животного. Однако наши наблюдения показали, что при подборе достаточной дозы культуры, на молодых resp. полувзрослых кроликах сравнимого веса результаты получаются вполне удовлетворительные в смысле постоянства воспроизведения смертельной формы менингита.

Из Бактериологического института имени Пастера и глазной клиники I ЛМИ в Ленинграде.

Методы приготовления бактериальных антигенов при посредстве бактериофагического лизина.

III сообщение.

Тифозные антигены.

С. С. Казарновская и Р. Х. Микаэлян.

Задачу — получить бактериальный антиген, полноценный в иммунизаторном отношении и в то же время безвредный, надо считать, несмотря на многочисленные работы в этом направлении, еще не разрешенною.

Дело в том, что уменьшить ядовитость бактериальной клетки не трудно, подвергая ее действию определенных химических или физических агентов, но при этом денатурируется белок и тем самым понижается иммунизаторное свойство антигена. Вопрос, следовательно, сводится к овладению методом, позволяющим обезвредить микроб, не изменяя, по возможности, грубо его белковой субстанции. И, действительно, работы последнего времени направлены к этой цели — будь то путем воздействия на микроб химических веществ, не ведущих однако к денатурации (Зильбер) белка, будь то растворением бактериальной клетки бактериофагическим лизином. К этому же сводилась и сущность метода приготовления бактериальных антигенов, разработанного нашей лабораторией в 1926 году [1].

Растворяя культуры Shiga — дизентерии соответствующим бактериофагическим лизином, нам удалось одновременно свести до минимума ядовитость их и освободить значительное количество антигена (внутри-клеточный токсин и пр.).

Достоинство нашего метода мы a priori полагали в том, что антиген освобождается при этом в условиях близких к таковым при старении культуры и ее распаде: при „искусственном" лизисе происходит лишь, можно думать, ускорение естественного процесса и ничего принципиально нового не вносится. Не исключалась и возможность влияния на иммунизаторный эффект несколько особых условий адсорбции бактериофагического антигена тканями организма. При иммунизации таким лизином лошадей удалось получить довольно сильную антитоксическую сыворотку, вводя антиген в большом количестве без заметного ущерба для животного.

Последовавшие вскоре аналогичные работы (Flu, Sardjito и др.), подтвердили практическую пригодность этих антигенов, а Olitzky удалось и теоретически обосновать их ценность.

В результате всех этих благоприятных данных нами и делается в настоящей работе попытка применения этого метода при приготовлении тифозных антигенов.

---

[1] Микр. Жур. Т. Э., вып. 1—2 стр. 101.

Отсутствие, как известно, методов приготовления сильных тифозных антигенов, отсутствие надежных в своем действии тифозных сывороток, наряду с непрекращающимися вспышками брюшнотифозных заболеваний, как у нас, так и на Западе и в Америке, является, конечно, достаточным основанием для работы в этом направлении.

Основной задачей излагаемой работы было выяснить преимущество „бактериофагического" антигена, как в иммунизаторном так и в токсическом отношениях перед обычной вакциной, приготовленной термическим воздействием на культуру.

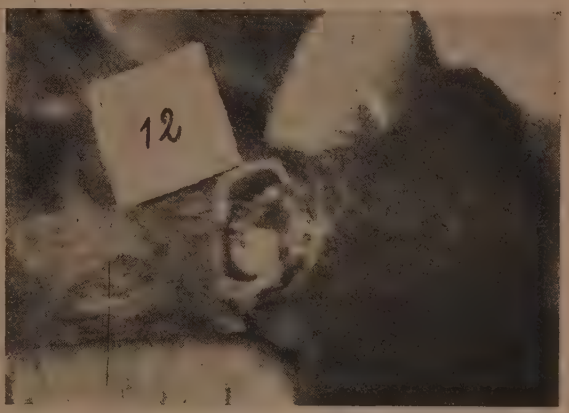


Рис. 1.

Методика.

Культура 47, лизированная бактериофагом, выделена зимой 1930 года из крови больного брюшным тифом.

Бактериофаг тифозный применялся поливалентный, титр $1:10^7$.

Иммунизирующий материал приготовлялся в общем согласно методике, изложенной в первом сообщении, но со следующим изменением.[1] После прибавления бактериофага (1 $см^3$ бактериофага на 10 $см^3$ культуры) к 24 ч. бульонной культуре последняя выдерживалась при 37° не 24, а 48 часов. Этой модификацией мы полагали увеличить силу освобожденного внутриклеточного активного начала тифозной культуры за счет продукции 48-часовой культуры резистентных к бактериофагу клеток.

Рис. 2.

Приготовленный таким путем иммунизирующий материал (назовем его *AB*) испытывался на стерильность в течение 7 суток. В контрольных опытах иммунизирующий материал приготовлялся нагреванием уже описанной 24-часовой культуры 47 в течение 1 часа при 60° (*AV*).

[1] Антиген, приготовленный, согласно методике, изложенной в цитируемом сообщении, оказался при работе с брюшнотифозными культурами мало активным. Иммунность обработанных им животных мало отличались от контрольных.

Все опыты производились на кроликах (вес приблизительно 1800 *г*). Невозможность вызвать экспериментально у животных процесс, аналогичный брюшному тифу, заставила прибегнуть к объекту, в котором брюшнотифозные палочки вызывают если не специфические, то все же достаточно закономерные патологические процессы. Из этих соображений мы и избрали объектом наблюдений глаз, преимущество работы над которым заключается еще и в известной обособленности этого органа от всего организма.

Предварительными опытами был определен наиболее эффективный способ введения *AB*. Антиген вводился субконъюнктивально в роговицу, в переднюю камеру и в стекловидное тело при соблюдении следующих технических приемов.

1. *Субконъюнктивальное впрыскивание.* После двукратной анэстезии глаза 3% раствором кокаина, тонкой иглой вводилось в субконъюнктивальную ткань 0,1 *см*³ *AB*, отступая на 2—3 *мм* от верхнего края лимба. Такое же количество впрыскивалось в нижнюю часть конъюнктивы. Получаемый при таком введении хемоз конъюнктивы быстро проходит после рассасывания введенного в субконъюнктивальную ткань вещества.

Рис. 3.

2. *Введение в роговицу.* После анэстезии кокаином (троекратным) глаз фиксировался зажимным пинцетом и 0,05 *см*³ *AB* вводилось уколом тонкой иглы туберкулинового шприца в роговицу.

При проникновении материала в толщу роговицы эпителий, приподнимаясь, образует возвышение беловато-сероватого цвета, быстро спадающее.

3. *Введение* материала в *переднюю камеру* производилось тонкой иглой, причем предварительно выпускалась одна капля переднекамерной влаги.

4. *В стекловидное тело* материал вводился через склеральный вкол иглой на расстоянии 8—10 *мм* от края лимба у верхнего наружного меридиана глаза. При таких условиях часть жидкости естественно выходила через склеральное место вкола в субконъюнктивальное пространство.

Контролем во всех этих опытах служили глаза кроликов, которым впускался соответствующим способом бульон.

Оценка результатов производилась через 24 и 48 ч., причем оказалось (см. табл. 1), что реакция глаза вполне характерна и резка при всех способах введения, кроме субконъюнктивального, когда она ничем не отличалась от таковой у соответственного контрольного.

Боязнь довольно сильной травматизации глаза при введении материала в стекловидное тело и переднюю камеру с одной стороны и опыт одного из нас (Микаэлян, совместно с Полевым) в наблюдениях над брюшнотифозным экспериментальным кератитом с другой — заставили остановиться на внутрироговичном методе.

Второй серией предварительных опытов была определена возможность получения характерных, закономерных изменений при введении

Табл. 1

Определение эффективности *AB* при различных способах введения

Номер кролика	Вес	Доза	Куда введено	Клиническая картина
275	1400	2 капли *AB*	вкапывание в конъюнктив. мешок o. d.	норма
368	1900	0,1 *AB*	субконъюнкт. в o. d.	Отек и гиперемия к-вы хряща верхнего века; гиперемия к-вы века в течение 2 — 3 дней
4073	1600	»	»	то же, что № 368
4073	1600	0,05 *см*³ *AB*.	внутрироговично в o. s.	В начале, при гиперемии к-вы, отмечается легкое помутнение роговицы в ее верхнем квадранте: через 10 дней после введен.—3 точечные помутнения роговицы
508	1400	»	» в o. d.	В начале, при гиперемии к-вы, легкое дугообразное помутн. роговицы в ее верхней части; через 10 дн. на 2 *мм* ниже верхнего края лимба, по вертикали, маленькая сероватая точка
55	1400	0,1 *AB*	в переднюю камеру после выпускания 2 капель переднекамерн. влаги	Через 2 дня: резкая гиперемия к-вы глазного яблока, помутнение влаги передней камеры, гиперемия радужки. Эти явления держатся 5 — 6 дней
4121	1700	0,1 *AB*	в стекловидное тело o.s.	Через 4—5 дней картина псевдоглиомы в области зрачка

в роговицу брюшнотифозной культуры и установить при этом *dosis minima efficax* последней. Это представлялось тем более необходимым, что в доступной нам литературе имеются лишь единичные редкие сообщения об опытах с брюшнотифозной инфекцией на глазу кролика.

В табл. 2 сведены результаты этого опыта. Они устанавливают, что введение в роговицу кролика уже 0,05 *см*³ разведения $^1/_{100\,000}$ агаровой брюшнотифозной культуры, вызывает характерный кератит.

В качестве рабочей дозы (*dosis certae efficax*), позволяющей до некоторой степени игнорировать индивидуальные отличия животных, мы брали 0,05 *см*³ разведения 1 : 10 000 агаровой культуры.

Затем было приступлено к основному опыту иммунизации глаза кролика. Антигеном *AB* проиммунизировано одиннадцать кроликов, антигеном *AV* — девять. Иммунизация была двухкратная с промежутками в 5 — 6 дней. Антиген впрыскивался субконъюнктивально равными частями у верхнего и нижнего свода, как бы кольцом окружая роговицу. Доза при первой иммунизации 0,2 *см*³, при второй 0,4 *см*³. Разница между действием на глаз обоих антигенов сказалась уже в периоде самой иммунизации, как это слéдует из приводимого, в качестве примера, протокола.

Кролик № 110, иммунизир. *AB*.	Кролик № 234, иммунизиров. *AV*.
1-я иммун. Гиперемия конъюнктивы хряща верхнего века. В соединительной оболочке глазного яблока ряд вертикальных сосудов, идущих к краю в виде широкого пучка. У нижнего края лимба, вдоль него, белесоватого цвета отечная полоска, распространяющаяся только отчасти на третье веко. *2-я иммун.* Легкая конъюнктивальная гиперемия в области хряща и верхней части конъюнктивы глазного яблока. Внизу слегка отечная полоска, инъецированная сосудами.	*1-я иммун.* На нижнем крае век следы отделяемого. У внутреннего угла глаза то же. Резкая гиперемия особенно выражена у нижнего отечного края лимба. *2-я иммун.* Конъюнктивальная инъекция распространяется на к-ву всего глазного яблока. У нижнего края лимба имеется полоска белоато-желтоватого цвета длиной 4 *мм*. К-ва вокруг этой полоски отечная. Эти явления исчезают через 3—4 дня после второй иммунизации.

Табл. 2.

Титрование брюшнотифозной культуры 47.

№ кролика	Вес	Доза и метод введения	Результат
13	1600	Введено в роговицу 0,05 агар. к-ры 47 разведения 1 : 1 000 000.	В начале помутнение роговицы вокруг места укола, в области последнего помутнение это более насыщенного оттенка; нижняя часть роговицы прозрачна. Через 6 дней *pannus reparatorius. Epicrisis: macula corneae paracentralis o. d.*
852	1800	0,05 *см*³ агар. кул. 47. разведение 1:100.000.	В начале инфильтрат в 3×2 *мм* при помутнении роговицы в средней степени (II). На высоте то же. *Epicrisis: macula paracentr. corneae o. d.* при помутнении роговицы во 2-й степени кроме почти прозрачного участка с носовой стороны.
48	1700	0,05 *см*³ агар. кул. 47. разведение 1 : 10 000.	В начале образование 3 инфильтратов; зрачок сужен. На высоте все эти 3 инфильтрата сливаются при помутнении роговицы в 2-й степени. Образование *pannus reparatorius*. В итоге 3 *maculae* при помутнении всей роговицы во 2-й степени.
983	1900	0,05 *см*³ агар. кул. 47. разведение 1 : 5.	В начале инфильтрат в 4 *мм* диаметром; гипопион в 2,5 *мм*. На высоте *keratitis purulenta diffjusa*. В итоге резкое помутнение всей роговицы *o. d.*
984	1900	0,05 *см*³ агар. кул. 47, разведение 1 : 1.	То же, что № 983. В итоге обширное диффузное помутнение роговицы на всем ее протяжении.

Табл. 3.

Испытание степени иммунности кроликов, иммунизированных *AB* и *AV*.

Номер кролика	Вес	Количество введ. антигена	Способ заражения	Результаты
1	2000	2 *Иммуниз. AB* субконъюнк первая 0,2, вторая 0,4 к. с.	в роговицу 0,05 б.р. т. культ. (24 ч.) шт. 47 разв. 1:10,000	Через день после заражения сверху и кнаружи роговицы инфильтрат при среднем помутнении роговицы вокруг него. *Hypopion* в два *мм* высоты. Через пятнадцать дней инфильтрат в 1,5 × 2 *мм* с защитным пучком сосудов, идущих к нему; помутнение роговицы в степени средней. Через месяц тот же инфильтрат с просветлевшей роговицей вокруг него.
5	1950	„	„	В начале то же, что номер первый. Через пятнадцать дней глаз спокоен. В роговице продолговатый инфильтрат 2 × 1 *мм* при прозрачной роговице вокруг него, *Epicrisis: macula* в 2 × 1 *мм*.
3	1600	„	„	Через день в роговице инфильтрат 2 × 1½ *мм* при диффузном помутнении роговицы вокруг него; в области зрачкового края, внизу (на роговице) дугообразная желтого цвета полоска. Через пятнадцать дней роговица прозрачная; инфильтрат тот же слабо серого цвета. *Epicrisis*: *macula paracentralis* 2 × 1 *мм*.
32	2000	„	„	Через день на роговице инфильтрат 2 × 1 *мм* при прозрачной роговице вокруг него. Через пятнадцать дней инфильтрат в 1,5 × 1 *мм*, изъязвленный в центре. Через три недели животное погибло от невыясненной причины (Посевы стерильны).
4	2000	„	„	Через день видно в роговице место вкола. В дальнейшем роговица прозрачна; глаз спокоен.
226	1900	„	„	Через день помутнение роговицы средней степени, более выраженное в центре. Через три дня инфильтрат с изъязвленной точкой в центре; через пятнадцать дней легкое центральное помутнение роговицы при прозрачной ткани вокруг него.
103	2000	„	„	Через два дня маленький инфильтрат в центре роговицы при легкой степени помутнения роговицы вокруг него. Через пятнадцать дней инфильтрат в 1 *мм* при более выраженном помутнении роговицы. *Epicrisis:* через 21 день *macula corneae centralis* в 1 *мм* диаметром.

Продолжение табл. 3

Номер кролика	Вес	Количество введ. *AB*	Способ заражения	Результаты
112	1800	2 *Иммуниз. AB.* субконъюнк. первая 0,2, вторая 0,4 к. с.	в роговицу 0,05 б. р. т. (24 ч.) шт. 47 раз в 1 : 10,000	То же, что и № 103.
210	„	„	„	В начале инфильтрат в центре роговицы 2,5 × 2,5 *мм*; легкое (степень I) диффузное помутнение роговицы вокруг него. Через пятнадцать дней то же.
223	1700	„	„	То же, что № 210, но инфильтрат в 1,5 *мм* диаметром. Через месяц *macula paracentralis corneae o. d.*
12	2000	*Иммун. А. V.* 2 иммунизации: 1-я — 0,2 к. с. втор. 0,4 субконъюнктив.	в роговицу 0,05 брюшн. тифоз. культуры (24-ч.) шт. 47 развед. 1 : 10 000	В начале значительное дифф. помутнение роговицы: инфильтрат в 3 *мм* диам.; гипопион в 3 *мм* высоты. — На высоте процесса те же явления при изъязвлении инфильтрата *c buphthalmus'ом*. *Epicrisis*: растянутая роговица дифф., помутневшая с лейкомой в ее центре.
10	1900	„	„	В начале то же, что № 12; на высоте то же, но нет увеличения глазного яблока 6 × 6 *мм*; книзу *macula* 2 × 2 *мм* при диффузном помутнении роговицы на всем ее протяжении.
9	1600	„	„	В начале несколько выше центра роговицы инфильтрат 2 × 2 *мм*; внизу от него дугообразная полоска; на высоте те же явления при выраженном помутнении роговицы ниже инфильтрата и прозрачной роговицы у верхне-наружного ее участка. *Epicrisis*: несколько выше центра роговицы *macula* $1^1/_2$ *мм* диаметр.
111	1700	„	„	В начале при значительном помутнении роговицы в центре ее 3 *мм* инфильтрат, на высоте выворот верхнего века, в центре роговицы инфильтрат в 4 *мм*. *Epicrisis*: *leucoma* в 4 *мм* при диффузном помутнении роговицы вокруг него.
220	—	„	„	В начале точечный инфильтрат роговицы при слабом помутнении роговицы вокруг него. *Epicrisis*: легкое помутнение в центре роговицы.
119	1250	„	„	В начале инфильтрат в 3 *мм* при диффузном помутнении роговицы вокруг него; на высоте при резком помутнении роговицы 1 инфильтрат в 4 *мм* и 3 маленьких инф. в 1 *мм*. Гипопион до половины передней камеры. *Epicrisis*: *leucoma* в 4 *мм* при помутнении роговицы в 3-й степ. вокруг нее.

Продолжение табл. 3

Номер кролика	Вес	Доза *AV*	Способ заражения	Результаты
4268	1700	*Иммун. А. В.* 2 субкон. иммунизации: первая 0,2, вторая 0,4	в роговицу 0,05 б. р. т. культ. (24 ч.) шт. 47 раз в 1 : 10,000	В начале в центре роговицы инфильтрат при дифф. помутнении всей роговицы; на высоте те же явления, но с изъязвлением центра роговицы. *Epicrisis*: в центре роговицы *macula* несколько вытянутая в вертикальном направлении с дефектом в центре ее
7	1800	„	„	В начале в верхней наружной части роговицы инфильтрат 2 × 3 *мм*: книзу от него дугообразная полоска в 3 × 1½ *мм* при среднем (2-й степ.) помутнении роговицы: на высоте тот же инфильтрат, но с более резким помутнением вокруг него *pannus reparatorius*. *Epicrisis*: *macula* в 1 *мм*.
8	2000	„	„	В начале инфильтрат 1 × 3 *мм*, гипопион в 2 *мм* при помутнении роговицы в верхней ее части. На высоте то же и *pannus reparatorius* сверху. *Epicrisis*: *macula* на 2 *мм* при помутнении роговицы вокруг него в 1-й степ.
		Контрольные кролики		
204	1800	Заражение в роговицу 0,05 брюшнотифоз. культурой (24-ч.) шт. 47, разведение 1:10 000		В начале несколько выше центра роговицы инфильтрат в 3 *мм* диам.; ниже него желтоватого цвета задний абсцесс роговицы неправильной формы, помутнение средней степени (2-й) вокруг него. На высоте те же явления. *Epicrisis*: *leucoma corneae o. d.* с помутнением роговицы в степ. 2.
19	1950	„	„	В начале несколько выше центра роговицы инфильтрат в 4,5 *мм*, гипопион в 2 *мм* по вертикали; за помутнением роговицы деталей радужки и области зрачка не видно; на высоте после быстрого роста гипопиона и резкого по степени (3-й) помутнения роговицы инфильтрат увеличивается в размере. *Epicrisis*: *leucoma* в 3 *мм* в диаметре при значительном помутнении роговицы.
987	1850	„	„	В начале инфильтрат в 2,5 *мм* при степени 2 помутнения роговицы, которая не позволяет видеть деталей радужки и области зрачка. Быстрое образование защитной сети сосудов, при помутнении роговицы в средней степени (2-й) вокруг него.

Примечание. В сводке затруднительно привести все данные протокола. Один из наиболее важных признаков—помутнение роговицы—обозначалось условно: слабое—помутнение первой степени, среднее—второй степени и резко выраженное—третьей степени.

Чем обусловлено практически отсутствие реакции при втором введении *AB* и наличии ее при *AV* — большей ли иммунизирующей силой первого, меньшей ли его токсичностью или чем иным — определить не удалось, но разница эта проявлялась почти в каждом опыте.

Через девять дней после последней иммунизации глаза кроликов испытывались на степень иммунности введением 0,05 *см*^{3} разведения $^1/_{10\,000}$ брюшнотифозной культуры 47.

Обратимся к таблице 3, на которой представлены результаты.

Как видно из таблицы, степень иммунности глаз „бактериофагических" кроликов не одинакова. Все глаза представляют в этом отношении как бы ниспадающий ряд, в одном конце которого может быть расположен кролик № 4, вполне иммунный к заражению десятикратной *dosis certae minima efficax*, а на другом—кролик № 226, реакция которого на ту же дозу, если и не соответствует таковой же неиммунизированного кролика, то все же довольно резко выражена. Между этими крайними звеньями могут быть расположены все кролики. Столь же пеструю картину представляет и степень иммунности глаз вакцинных кроликов, однако, расположив последние в ряд по тому же принципу, что и бактериофагические, можно обнаружить значительный сдвиг вправо. Сравнить иммунизирующую силу обоих антигенов, выявить преимущество одного пред другим можно, нам думается, лишь, сопоставив степень иммунности глаз кроликов, расположенных на соответствующих концах обоих, бактериофагического и вакцинных рядов. Иными словами—сравнить реакции на заражение глаз кроликов 4 и 220 и соответственно № 226 и 12 (см. табл. 3).

Приводим подробные протоколы наблюдений над этими животными.

Протокол № 1 Крол. № 12 („вакцинный") (Микр. 1) *Вес 2000.*

14/I. 1930. После анэстезии введено субконъюнктивально в верхний и нижний свод o. d. по 0,1 *см*^{3} убитой культуры шт. *Bac. typhi abd.* № 47 (1-я иммунизация).

16/I. 1930. Гиперемия конъюнктивы верхнего свода, также гиперемия и отек у нижнего лимбального края.

18/I. Отечная полоска вдоль нижнего края лимбуса.

20/I. Вторая иммунизация: введено субконъюнктивально у верхнего и нижняго края лимба по 0,2 *см*^{3} той же убитой культуры того же штамма, что 14/I.

22/I. Слабо выраженная гиперемия конъюнктивы хряща верхнего века. Конъюнктива глазного яблока пронизана здесь рядом сосудов. Отечная полоска вдоль верхнего края лимба; те же явления у нижнего лимба.

24/I. Глаз в норме.

29/I. Заражение в роговицу o. d; введено 0,05 разв. $^1/_{10000}$ брюш.-тифоз. культуры № 47. Хемоз конъюнктивы. Несколько выше центра инфильтрат в толще роговицы при диффузном помутнении вокруг него. На дне передней камеры гипопион в 1 *мм* высоты.

30/I. Резкий отек и гиперемия конъюнктивы глазного яблока; обильное количество гнойного отделяемого в верхнем и нижнем своде. Несколько выше центра роговицы гнойный инфильтрат диаметром 3×3 *мм* со значительным диффузным помутнением роговицы вокруг него. Гипопион в 3 *мм* высоты.

2/II. Явления отека и гиперемии конъюнктивы нарастают; отделяемое то же. Резко-диффузное помутнение роговицы при несколько более обширном инфильтрате, чем 30/I; гипопион доходит до нижнего края роговичного инфильтрата, т. е. высотой в 4 *мм*.

4/II. У верхнего края век засохшие корки гнойного отделяемого. В верхнем своде гнойные полоски. Гиперемия и отек конъюнктивы держатся. У верхнего края лимба намечается защитный поясок сосудов. То же резкое помутнение роговицы с изъязвившимся инфильтратом в центре ее. Организовавшийся гипопион в передней камере. При впускании флуоресцеина вся поверхность инфильтрата воспринимает окраску.

7/II. Глаз увеличивается в своем объеме.

9/II. *Buphthalmus;* гиперемия всей конъюнктивы. Вокруг всего края лимба сеть защитных сосудов. В верхне-наружном квадранте глаза язва с инфильтрированным краем при выраженном в III степени помутнении роговой оболочки.

13/II. *Status idem.*

15/II. Конъюнктива склеры в верхнем своде пронизана рядом мелких сосудов. Выше центра роговицы продолговатой формы изъязвленный инфильтрат в 3×4 *мм* с эпителизирующимся краем у внутренней его части. Роговица конусообразно выпячена при увеличении объема всего глазного яблока.

22/II. Конъюнктивы хряща пронизаны еще рядом сосудов. Помутнение роговицы в резкой степени выражено; несколько выше центра ее отмечается дефект эпителия в 3 *мм* диаметром с сероватым дном.

4/III. *Epicrisis*: *Buphthalmus; leucoma corneae adhaerens ectatica o. d.*

Протокол № 2. Крол. № 226 („бактериофагический") (Микр. 2).

30/III. 1931 г. Первая иммунизация: субконъюнктивально введено вверху и внизу лимбального края o. d. по 0,1 *AB*.

2/IV. Легкая конъюнктивальная инъекция в области хряща верхнего века.

5/IV. Правый глаз в норме.

7/IV. Вторая иммунизация. Введено тем же путем по 0,2 *AB*.

8/IV. Засохшие корки отделяемого у внутреннего угла глаза. Конъюнктива век отечна и гиперемирована. Конъюнктива глазного яблока представляет незначительную инъекцию.

12/IV. O. d. в норме.

17/IV. Заражение: введено в роговицу o. d. 0,05 брюшнотифозной культуры шт. № 47. Разведение 1/10 000.

19/IV. У верхнего угла правого глаза имеется свежее отделяемое, Конъюнктива глазного яблока инъицирована. Роговица помутнела в средней степени (II) с более насыщенным оттенком в ее центре.

21/IV. Конъюнктивальная инъекция незначительна. Несколько выше центра роговой оболочки инфильтрат в $1^1/_2$ *мм* диаметром с изъязвившейся точкой в центре ее: несколько ниже этого инфильтрата в роговой оболочке, помутневшей в средней степени, имеется дугообразная полоска в 3 *мм* длиной и 1 *мм* ширины.

22/IV. Те же явления.

24/IV. Глаз спокойнее; несколько выше центра роговицы и кнаружи имеется изъязвленная точка с легким помутнением непосредственно вокруг нее.

30/IV. Легко ограниченное помутнение несколько выше центра роговицы.

6/V. *Epicrisis*: несколько выше центра роговицы имеется *macula* в 1 *мм* диаметром с совершенно прозрачной роговицей вокруг нее.

Протокол № 3 Крол. № 220 („вакцинный") [1].

30/III-1930—Первая иммунизация. Субконъюнктивально в o. d введено вверху и внизу по 0,1 *см*³ *AV*.

2/IV. У внутреннего угла глаза корки засохшего отделяемого. Слабая конъюнктивальная инъекция в виде точечных геморрагий.

5/IV. Норма.

7/IV. Вторая иммунизация: субконъюнктивально введено вверху и внизу по 0,2 *мм*³ *AV*.

9/IV. Отделяемое у внутреннего угла глаза. Конъюнктива век и глазного яблока несколько отечна и значительно гиперемирована. Отечная полоска у нижнего края лимба.

12/VI. Глаз спокоен.

17/IV. Заражение: в роговицу введено 0,05 разведения 1/10 000 культуры № 47.

19/IV. Конъюнктива инъецирована; легкое диффузное помутнение роговицы.

21/IV. Слабо выраженная инъекция конъюнктивы; точечный инфильтрат в верхне-наружном квадранте роговицы окружен рядом серых точек. Помутнение роговицы вокруг этого инфильтрата в степени слабой (I).

24/IV. Глаз спокоен; роговица прозрачная; на месте инфильтрата сероватого цвета помутнение.

30/IV. *Epicrisis*: легкое локализированное помутнение (*macula*) выше центра роговицы в наружно-верхнем квадранте ее.

Протокол № 4. Крол. № 4 („бактериофагический"), *вес 2000 г.*

14/I. 1931.—Первая иммунизация. Субконъюнктивально в o. d. введено по 0,1 *см*³ *AB* в верхний и нижний свод.

16/I. Слабо выраженная гиперемия у верхнего свода и отечная полоска у нижнего края лимба.

18/I. То же.

20/I. Вторая иммунизация: в правый глаз введено субконъюнктивально вверху и внизу по 0,2 *AB*.

22/I. Незначительная гиперемия конъюнктивы хряща и глазного яблока сверху; отечная полоска розоватого цвета снизу.

---

[1] Микр. по технич. соображ. не могли быть отпечетаны.

24/I. Правый глаз в норме, но бледная полоска более тонкая остается вдоль нижнего лимбального края.

29/I. Заражение: после троекратной анэстезии введено в роговицу o. d. 0,05 развед. $^1/_{10000}$ кул. № 47.

30/I. Видно в роговице место укола в виде точечного серого цвета помутнения. В остальном глаз спокоен.

2/II. Правый глаз в норме.

4/II. *Epicrisis*: норма.

Преимущества иммунизации *AB* ясны из протоколов.

В то время, как наименее иммунизированный кролик (226) реагирует на заражение культурой 47 лишь небольшим инфильтратом, переходящим в *macula* с совершенно прозрачной роговицей вокруг него, в глазу соответственного кролика № 12, иммунизированного *AV*, в ответ на раздражение, развивается *leucoma corneae adhaerens ectatica et buphthalmus*.

Тот же результат получим, сравнив протоколы наиболее иммунных кроликов обоих рядов (ряд *AB* № 4, ряд *AV* — кролик № 220).

Все эти данные наряду с литературными, указывают вне сомнения на преимущественное значение „бактериофагических" антигенов в ряду других бактериальных и можно думать, что описываемый метод иммунизации найдет применение на пути разрешения трудных задач профилактики и терапии брюшного тифа.

Из эпидемиологического отдела Государственного института экспериментальной медицины. Ленинград.

Наблюдения над R. Weil-Felix'a в условиях эпидемической вспышки сыпного тифа.

Л. Будаков, Н. Романенко, К. Токаревич.

Несмотря почти на 15-летнюю давность практического применения *R. W. F.* как с целью диагностики, так и для разрешения эпидемиологических вопросов, связанных с сыпнотифозной инфекцией — до настоящего времени нет единства мнений как на сущность этой реакции, так равно и на методику ее.

Не касаясь в данном сообщении вопроса о роли *B. proteus* X_{19} *в* сыпно-тифозной инфекции, мы хотим остановиться на некоторых сторонах практического применения этой реакции, использовав для этого материал одной сыпно-тифозной вспышки, которую нам пришлось наблюдать от начала до полной ее ликвидации и которая дала 298 фиксированных случаев сыпного тифа на количество населения около 15 000.

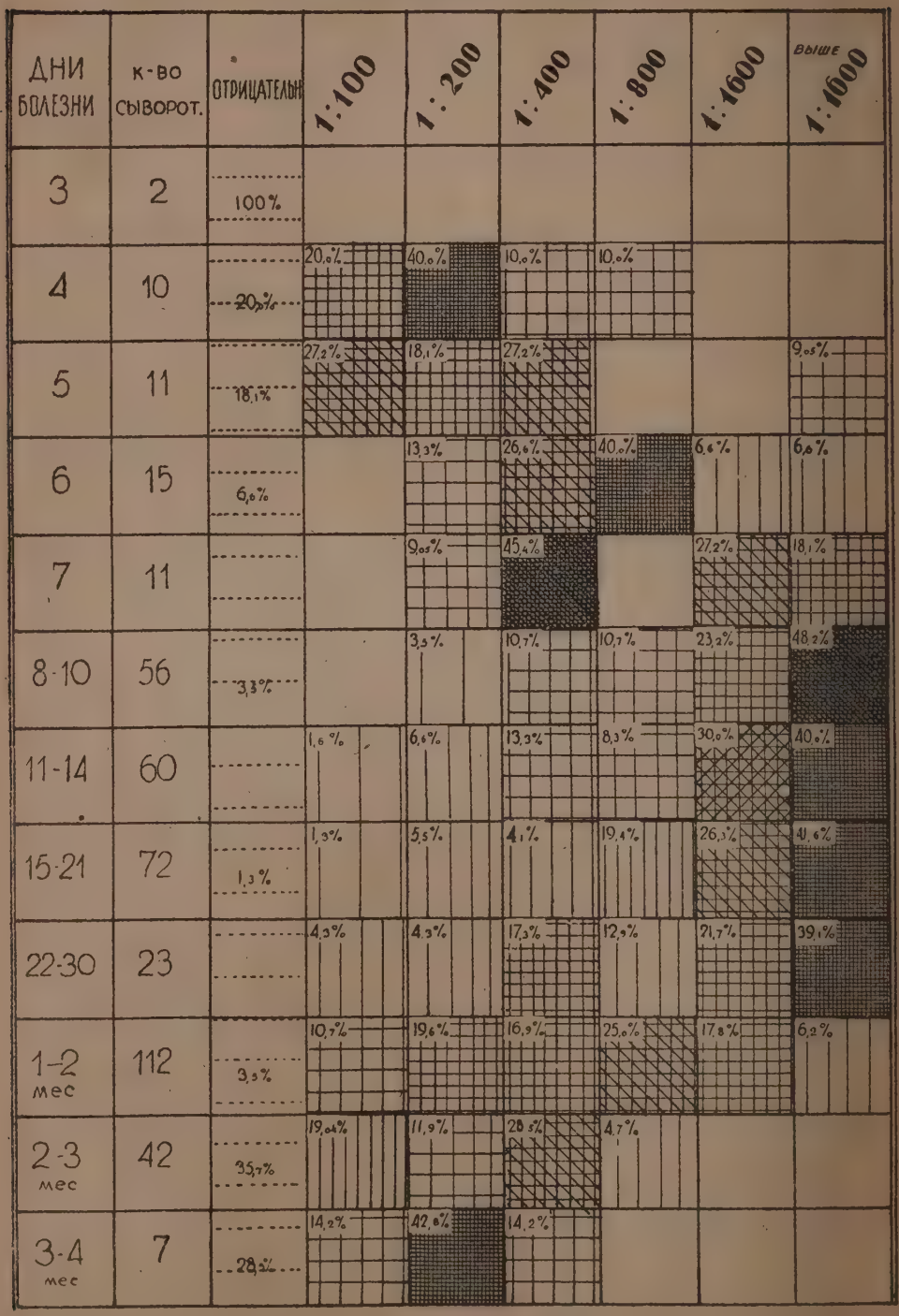
При разборе полученных нами лабораторных данных, мы фиксировали внимание на следующих моментах: на изменении *R. W.-F.* в течение заболевания и в стадии реконвалесценции, на постоянстве ее у клинически сыпно-тифозных, *R. W.-F.* в окружении сыпно-тифозных больных и т. д. По всем перечисленным вопросам имеется довольно обширная русская и иностранная (главным образом, до начала 20-х годов) литература; и, если в последние годы оформляется более или менее общий взгляд на затронутые положения, то те изменения, которые в течение последнего десятилетия претерпели наши знания в этой области — требуют дальнейшего накопления фактического материала.

Как известно, авторы реакции считали достаточно убедительным для диагностических целей разведение сыворотки 1:50; дальнейшие проверочные наблюдения ряда авторов заставили повысить разведение до 1:100 (T. Zlocisti, Коршун и Амираджиби, Бердников) и даже до 1:200 (Oettinger). Неясность границы специфичности *R. W.-F.* заставила считаться не только с количественной стороной реакции, но также побудила давать оценку и качественной стороне ее (характер хлопчатости, полнота склеивания).

Еще неопределеннее, ввиду целого ряда привходящих эпидемиологических обстоятельств (возможность носительства вируса и его изменчивости, повторность инфицирования иммунных, наличие „стертых" форм, реконвалесценция и т. д.), стоит вопрос о возможности применения *R. W.-F.* для целей ретроспективного диагноза и как показателя „немого" инфицирования. С. И. Златогоров в своей последней монографии о сыпном тифе с определенностью указывает, что в сомнительных случаях, в особенности для ретроспективного диагноза должно считать позитивной лишь реакцию при разведении сыворотки не ниже 1:200. Ручковский, для тех же целей, считает возможным снизить титр до 1:100 и даже до 1:50.

В отношении времени появления *R. W.-F.* у сыпно-тифозных больных особого расхождения у работавших по этому вопросу нет. Почти все согласны с тем, что позитивная *R. W.-F.* появляется на 3—5 день болезни. Точно также большинство авторов утверждает, что наивысшие титры реакции наблюдаются между 8—14 днями болез-

РЕАКЦИЯ W-FELIX'A у СЫПНОТИФОЗНЫХ БОЛЬНЫХ и РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ.



ВСЕГО СЫВОРОТОК **421**

ни. В вопросе же постоянства *R. W.-F.* существует довольно большое расхождение: в то время, как Weil и Felix уже с 6-го дня болезни наблюдали 100% позитивных реакций, Sterling и Okuniewsky имели отрицательный ответ в 4% клинически выраженного сыпного тифа, Златогоров — в 7,7%; у Бердникова цифра отрицательных результатов поднимается до 14% и, наконец, Глухов на материале 163 больных имел в 18% случаев отрицательную реакцию. Наконец, имеющаяся по перечисленным вопросам русская литература в части динамики реакции базируется, главным образом, на материале пережитой пандемии, а в части ретроспективной диагностики м реакции в окружении больных, на материале эндемических очагов сыпного тифа. Совершенно очевидно, что оба указанные источника прежде всего неравноценны по своей сути; кроме того, предполагаемое некоторыми авторами (И. В. Гах) биологическое различие сыпно-тифозного вируса в различных очагах делает затруднительным сравнительную оценку имеющихся данных. С этой точки зрения материалы каждой эпидемической вспышки сыпного тифа представляются более определенными и наглядными.

Прежде чем сообщить полученный нами фактический материал, нам кажется целесообразным, в целях его характеристики, в самых общих чертах обрисовать движение заболеваемости сыпным тифом в описываемых нами населенных пунктах.

Первые заболевания сыпным тифом ретроспективно должны быть отнесены к началу октября; в последних числах октября и первых числах ноября выявлено еще 6 случаев сыпного тифа; далее, вторая половина ноября, давая резкое нарастание количества случаев, ведет к кульминационной точке, совпадающей со второй декадой декабря и, затем, благодаря принятым мерам санитарно-эпидемического порядка, число заболеваний резко снижается к половине января с тем, чтобы в феврале окончательно прекратиться. Таким образом, между первыми и последними случаями сыпного тифа проходит срок, равный $4^1/_2$ месяцам.

Начиная с декабря принятыми мерами и общим эпидемическим распорядком обеспечивалось раннее распознавание и полная госпитализация сыпно-тифозных и подозрительных больных; таким образом, начиная с указанного момента, характер эпидемической кривой с несомненностью отражает действительную динамику сыпно-тифозных заболеваний.

За истекшую эпидемическую вспышку нами было произведено серологическое обследование 1014 лиц, делящихся на следующие категории: I — сыпно-тифозные больные и реконвалесценты — 298 человек (421 сыворотка); II — больные другими, главным образом, заразными болезнями — 244 человека (244 сыворотки); III — лица в окружении сыпно-тифозных больных — 329 (329 сывороток) и IV — контрольная группа — 143 человека (143 сыворотки). Более детальную характеристику каждой группы мы дадим ниже при описании полученных результатов. Общее количество исследованных сывороток равно 1137.

Все сыворотки ставились нами параллельно с культурой брюшного тифа и спиртовой эмульсией *B. proteus* X_{19}.[1] С момента же полного развертывания лаборатории в постановку реакции были введены также штаммы *B. paratyphi B.* и *B. paratyphi* N_2 (по Фишеру). Реакция ставилась в объеме 0,5 *см*^{3}, выдерживалась в термостате в течение 2 часов и окончательно читалась через 16 часов.

Оценка результатов производилась по трехкрестной системе, причем тремя крестами (3+) обозначалось полное склеивание и полное просветление жидкости. Двумя крестами (2+) обозначалось ясно видимое невооруженным глазом склеивание, но без полного просветления жидкости; наконец, позитивные реакции, установленные с помощью окуляра или зеркала, оценивались одним крестом (1+). Периодически в постановку реакции вводился параллельный ряд с живой культурой *B. proteus* X_{19}, причем результаты были всегда идентичны с эмульсией, разнясь в пределах ±; правда, надо отметить, что реакция с убитой взвесью протекала несколько медленнее.

---

[1] Мы пользовались спиртовой взвесью *B. proteus* X_{19} по Bien'y и Spntag'y в модификации, принятой в б. Институте им. Пастера и заключающейся в том, что культура смывается физиологическим раствором без добавления фенола и спирт к смыву добавляется не абсолютный, а 96°.

Так как лаборатория была занята также и большой практической работой, то предельные титры сывороток за недостатком времени не определялись и реакция ставилась лишь в разведениях от 1:100 до 1:1600, причем, в случаях 3-крестного результата в последнем наивысшем разведении принималось, что реакция идет выше данного (1:1600) разведения.

I. R. Weil—Felix'a у больных сыпным тифом и у сыпно-тифозных реконвалесцентов.

Больные сыпным тифом обследовались, начиная с 3-го дня болезни и были прослежены серологически до 4 месяцев. (По одному разу исследованы сыворотки 194 человек, по 2 раза — 88, по 3 раза — 13 и по 4 раза — 3 человек.) По возрастному составу эта группа весьма разнообразна и включает в себя возрасты от $1^1/_2$ до 70 лет. Объединяя полученные данные по отдельным возрастным группам, нам не удалось отметить существенных различий и особенностей в течение реакции, связанных с этим моментом.

Суммарные результаты исследования сывороток этой группы представлены в табл., где указаны количества сывороток, исследованных в разные периоды болезни и реконвалесценции, а заштрихованными участками отмечены количества позитивных реакций в указанных разведениях, выраженные процентами. Как видно из таблицы, наиболее ранним сроком появления позитивных реакций является 4-й день болезни, причем появление ее представляется скачкообразным (на нашем материале 80% позитивных реакций). Ближайшие следующие дни болезни дают и заметное нарастание количества положительных реакций и отчетливое повышение титров. Максимальные титры наблюдаются между восьмым и двадцать первым днем, т. е. в разгаре заболевания и в первые дни реконвалесценции. Начиная с 4-й недели заболевания выявляется довольно быстрое падение агглютинационного титра, причем на 3-м месяце переводится уже 35,7% реакций в негативные.

Наконец, к четырем месяцам после начала болезни наивысший полученный нами титр равен 1:400, при 28,5% отрицательных реакций, т. е. высота титров 4-го месяца примерно совпадает с высотой титров 4-го дня. Положительная реакция получается с наибольшим постоянством от 7-го до 30-го дня болезни, но и в пределах этих дней возможны, как видно, негативные результаты, получаемые, очевидно, или за счет еще не выявившихся реакций (8 — 10 дни), или за счет уже угасающих (15 — 21 дни). Во всяком случае, в этот период времени (с 7-го по 30-й день) процент получаемых отрицательных результатов в общей сложности равен 1,3%, и, таким образом, процент положительных реакций равен почти 100. (Сказанное наглядно выявляется при переворачивании предлагаемой таблицы — в виде заштрихованной кривой, рисующей общее направление изменений Weil-Felixa). Здесь же надо указать, что в небольших (1:100—1:200) разведениях — в подавляющем большинстве случаев мы имеем или полное (3+) или почти полное (2+) склеивание. Процент однокрестных реакций в этой группе равен 7,6. Эта цифра уменьшается до 3,8% для сывороток, взятых между шестым и тридцатым днями болезни. В отношении же больных до 6-го дня болезни и реконвалесцентов со второго месяца и выше количество позитивных, но однокрестных реакций равно 12,5%.

Таким образом, реакция Weil-Felix'a у больных, как правило, протекает интенсивно, давая полное или почти полное склеивание. Реакция Weil-Felix'a в первые 2 недели реконвалесценции держится на высоких титрах. Что касается ретроспективного диагноза сыпного тифа с эпидемио-

логической целью при помощи реакции Weil-Felix'a, то на основании нашего материала в течение первых двух недель реконвалесценции он представляется вполне надежным; после этого срока он возможен только при массовых обследованиях до 4 месяцев включительно (более длительные сроки нами не могли быть прослежены); однако, уже начиная с 3-го месяца примерно в $^1/_3$ всех случаев реакция в разведении даже 1:100 дает отрицательный результат.

II. R. Weil-Felix'a у больных другими лихорадочными заболеваниями.

У несыпно-тифозных лихорадящих больных реакция Weil-Felix'a была нами прослежена в 244 случаях; из них 165 сывороток принадлежало брюшно-тифозным больным, 38 — гриппозным, 20 — лихорадящим больным без точного диагноза (грипп?). 6 сывороток взято у пневмоников, 3—у коревых больных, 3—у больных с диагнозом гастро-энтерит, 2 — у больных эритемой и по одной у больных с диагнозами — туберкулез легких, менингит, перитонит, рожа, плеврит, ангина, тифлит.

Мы ограничиваемся лишь разбором реакции *W.-F.* у брюшно-тифозных и гриппозных больных (последних мы объединяем с группой лихорадящих без точного диагноза). В отношении же остальных, в виду их малочисленности, ограничимся лишь указанием, что все они без исключения дали негативную *R. W.-F.*

Отрицательная реакция Weil-Felix'a с сыворотками больных, у которых клинически, серологически и культурально установлен брюшной тиф, выпала только в 62,4% (на 165 сывороток). Положительная реакция в разведении 1:100 выпала в 42 случаях (25,4%), в разведении 1:200 — в 19 случаях (11,5%) и в разведении 1:400 — в одном случае (0,6%). Что касается интенсивности реакции у данных больных, то мы наблюдали почти полное склеивание (2+), как исключение (в 4 случаях) в 6,4%, полного склеивания не наблюдали ни разу и во всех остальных случаях (кроме указанных четырех) реакция характеризована нами, как не полная (+).

Не можем обойти молчанием также и факт положительной реакции Widal'я с культурой брюшного тифа у сыпно-тифозных больных, который мы наблюдали на нашем материале. Отрицательная реакция Widal'я с сыворотками всех проверенных нами сыпно-тифозных больных выпала в 46,5%; 31,2% сывороток дали положительный результат в разведении 1:100; 14,1% — в разведении 1:200; 6,6% — в разведении 1:400; 1,6% — в разведении 1:800. Но здесь в отличие от реакции Weil-Felix'a у брюшно-тифозных — процент реакций, давших полное или почти полное склеивание, значительно выше — 20,7.

Случаи позитивной реакции *W.-F.* у брюшно-тифозных описаны уже раньше, но в доступной нам литературе указывается, что при брюшном тифе эта реакция не составляет частого явления и обычно титр ее не велик (1:50). Однако, в последние годы, по неопубликованным еще данным пункта ранней диагностики брюшного тифа в Институте экспериментальной медицины (Н. П. Иванов) — количество положительных реакций *W.-F.* у брюшно-тифозных больных равно 25,4% в разведении сыворотки 1:100—1:200. Характер этой реакции в полном соответствии с нашими данными не резок (+). Наши данные, как указано выше, поднимают процент положительных *R. W.-F.*, у брюшно-тифозных до 37, и, таким образом, надо признать, что эта реакция при брюшном тифе выпадает нередко, особенно если учесть, что нами не вводились в опыт более низкие разветвления (1:50); правда, в подавляющем большинстве полученные нами положительные реакции дали неполную агглютинацию, тем не менее определенный процент их (даже в разведении 1:200 — и в этом разведении чаще, чем,

в более низких) — шел на два креста, т. е. давал почти полное склеивание.

Что же касается положительных реакций Widal'я, при сыпном тифе, то факт этот общеизвестен и был описан рядом автором (Заболотный, Глухов, Ивашинцев и др).

Из 58 гриппозных сывороток — 6 также дали положительную реакцию; причем в 5 случаях в разведении 1 : 100 и в одном — 1 : 200. Все они дали неполное склеивание (+). Таким образом, эта последняя группа дала 10,3% позитивных реакций.

Суммируя полученные результаты у данной группы больных, считаем необходимым отметить: 1 — реакция Weil-Felix'a нередко выпадает положительной при гриппозных заболеваниях и особенно часто при брюшном тифе; 2 — как правило, при этих заболеваниях она дает неполную агглютинацию; 3 — примерно в половине случаев сыпного тифа наблюдается положительная реакция Widal'я, чаще всего в невысоких разведениях.

III. Реакция Weil-Felix'a в окружении сыпно-тифозных больных (у здоровых).

Переходя к описанию этой группы, необходимо отметить, что приводимый серологический материал был получен в течение относительно короткого времени (в промежуток около 3 недель), на том этапе эпидемии, когда, благодаря применению мощных дезустановок и средств, все население было практически обесвшивлено (при проверке нами было обнаружено не более 10% завшивленных, причем степень завшивленности не превышала 1,5).[1] Период возможного широкого контакта с сыпно-тифозными больными у рассматриваемой нами группы равен, примерно, трем месяцам.

Из 329 исследованных сывороток этой группы положительные реакции выпали в 9,3% (1 : 100 — 6,6%; 1 : 200 — 1,8%; 1 : 400—0,9%), причем и здесь почти полное склеивание составляет исключение и позитивные реакции этой группы характеризуются нами одним крестом.

Таким образом *R. W.-F.* в данной группе по своему характеру (интенсивность) и по высоте титров не отличима от той же реакции при брюшном тифе и гриппозных заболеваниях.

Так как в последние годы появились работы, делающие некоторые эпидемиологические выводы на основании массовой постановки *R. W.-F.* в том или ином очаге, чаще всего эндемическом — было бы не лишним сравнить полученные нами данные с данными эндемического очага и, таким образом, выявить, если не качественные, то количественные различия в частоте положительных реакций.

К сожалению, не всеми авторами описывается примененная ими методика, там же где она указывается — методика представляет существенные различия (живые культуры и взвеси, неодинаковые нижние разведения сывороток и т. д.).

Некоторыми опорными пунктами для суждения о частоте позитивных реакций *W.-F.* в различных условиях экспозиции к вирусу — может служить разбивка материала по степени контакта и сравнение этой группы с контрольной. Но, разбивая материал этой группы по степени контакта с сыпно-тифозными (пораженные и непораженные жилища), мы не могли

---

[1] Под степенью завшивленности мы разумеем частное, полученное от деления количества найденных на данном людском коллективе вшей на число завшивленных в данном коллективе лиц.

отметить заметной разницы между ними: в то время, как процент позитивных реакций в пораженных жилищах равен 10, в непораженных он равен 8. Далее, как видно из последующего, при сравнении этой группы с контрольной, несовпадение частоты положительных реакций, хотя и выявляется, но не в той мере, чтобы признать между этими группами существенные различия.

IV. Реакция Weil-Felix'a у контрольной группы.

143 человека контрольной группы представляют собою лиц, прибывших из одного и того же благополучного по сыпному тифу места к моменту полной ликвидации вспышки. Таким образом, данная группа не только не болела в данную вспышку, но и не была в соприкосновении с сыпнотифозными больными. Три сыворотки данной группы дали положительную реакцию Weil-Felix'a при разведении 1:100 (2%). Все остальные дали отрицательный результат.

В заключение мы приходим к следующим выводам.

1. *R. W.-F.* с диагностическими целями доказательна при разведении сыворотки не менее 1:100, но при условии полного склеивания. Положительные результаты с неполным склеиванием, даже при условии бо́льших разведений сыворотки, не убедительны и требуют повторных исследований.

2. При существующей методике — реакция *W.-F.*, однократно произведенная как способ выявления „иммунной прослойки", непригодна.

3. Высокий процент положительных реакций *W.-F.* у брюшно-тифозных больных дает основание предположить неспецифичность их, быть может за счет общих с *B. proteus vulgaris* рецепторов.

4. В целях правильной диагностики тифозных заболеваний необходимо дополнять реакцию *W.-F.* реакцией Widal'я и обратно.

5. Для получения сравнимых результатов при работах с *R. W.-F.* необходима унификация методики.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Сборник под редакц. Барыкина. Ростов н/Д., 1920. 2. T. Zlocisti. Ergebn. der Hygiene u. s. w. IV Band, 1920. 3. С. И. Златогоров. Сыпной тиф. Госмедиздат. 1931. 4. Ручківский, Сігалов, Сіроко, Руденко. Профил. медиц. № 12, 1930. 5. Ручковский. Гигиена и эпидемиол. №№ 2 и 4—5 1930. 6. О. Барыкина и О. Ге. Журн. микроб. и иммунол. т. VIII, № 3, 1931. 7. Коршун и Амираджиби. Врачебное дело, 1919. 8. К. Т. Глухов. Сборник трудов по сыпному тифу. Петрогр. 1920. 9. Д. К. Заболотный. Русский врач. 1917. 10. Ивашинцев. Русский врач. 1919. 11. И. В. Гах и сотрудн. Микроб. журн., 1930. 12. И. В. Гах и П. В. Лебединский. Микробиол. журн. 1929. 13. И. В. Гах. Труды 1 Микроб. съезда. 1928. 14. Wolf. Ergebn d. Hygiene etc. Band V, 1922. 12. Oettinger. Centralbl. f. Bact. H. 6. 1918. 16. Григорович, Голотина, Фрейфельд. Врач. дело. 1920.

Из отдела бактериологии Государственного акушерско-гинекологического института. Ленинград.

Проблема самозаражения в акушерстве.

Сообщение I.

Самозаражение из районов влагалища и vulvae.

А. А. Смородинцев и И. Г. Выгодская в сотр. с О. М. Масловой.

Основные понятия самозаражения и экзогенной инфекции женского полового аппарата.

Этиология послеродовых заболеваний освещена с достаточной полнотой многочисленными исследованиями последних лет.

Вопрос-же об источниках, откуда заносятся в женский организм возбудители септических инфекций еще совсем не ясен.

А между тем несомненно, что точное знание путей инфекции является необходимой предпосылкой для практических мероприятий по предупреждению послеродовых заболеваний.

Широкое внедрение методов асептического ведения родов весьма ограничило возможности экзогенной инфекции, связанной с внесением инфекционного начала через руки или инструментарий акушера. Однако, несмотря на все достижения асептики, процент пуэрперальных заболеваний не снижается дальше известного предела, дающего еще весьма внушительные цифры заболеваемости и смертности. Поэтому естественно напрашивается мысль о возможности самозаражения матки микроорганизмами уже нормально находящимися в непосредственной близости с нею, в районе наружных половых органов, с одной стороны, и влагалища, с другой.

Микроорганизмы, здесь обитающие, могут проникнуть в наиболее угрожаемый участок полового аппарата роженицы, каковым является раневая поверхность матки, как в результате спонтанного восхождения, так и искусственного занесения их руками и инструментами медперсонала.

Изучению вопроса о роли самозаражения в возникновении пуэрперальных инфекций должна быть предпослана точная топографическая характеристика микрофлоры половых путей, с учетом наиболее важных участков, с которыми может быть связана эндогенная инфекция. Так, очень важно знать, ограничивается ли угроза самозаражения лишь теми микроорганизмами, которых беременная женщина содержит к моменту родов в области влагалища, или же сюда нужно включить и микрофлору области *vulvae*.

Последнее более широкое трактование возможностей самозаражения, вызвало весьма энергичный отпор со стороны ряда авторитетных ученых (Bumm, Sigwart) которые считали неправильным приписать бактериям *vulvae* роль в эндогенных инфекциях. По их мнению этим уничтожается всякая возможность отграничения внутренних бактерий от внешних, по-

сколько область *vulvae* сливается с другими внешними зонами и подвержена самому широкому контакту с внешней средой. Понятие о самозаражении может касаться лишь микроорганизмов влагалища, органа, непосредственно граничащего с верхними половыми путями и обладающего значительно большим постоянством микрофлоры в силу особенностей биохимического и бактериологического состава влагалищного секрета.

Если при этом учесть, что как перед, так и во время родов существует большое различие между флорой *vulvae*, изобилующей разнообразными микробными видами и более однородной флорой влагалища, то самое содержание проблемы самозаражения будет совершенно различным при ограничении источников эндогенной инфекции одной областью влагалища или присоединением сюда же наружных половых путей.

По нашему мнению существующие теперь резкие противоречия в оценке реальности угрозы самозаражения могут быть примирены лишь при исчерпывающем ответе на следующие два вопроса: 1) каковы топографические границы микрофлоры половых путей, которая до и во время родов находится в неизбежном и тесном контакте с наиболее угрожаемым участком роженицы — раневой поверхностью матки, 2) имеются ли на этом участке микроорганизмы, обладающие достаточной патогенностью, чтоб вызвать осложнения в послеродовом периоде, в порядке эндогенной инфекции.

Что касается первого пункта — установления границ района, откуда идет внесение в верхние пути микроорганизмов, то ограничение его одним влагалищем не может быть признано правильным. Как будет показано дальше, интимная связь между обоими отделами существует уже и перед родами, во время же родового акта влагалище и *vulvae* сливаются в одно целое, причем в силу неизбежных физиологических условий происходит самое интенсивное вымывание микроорганизмов с наружных половых путей, с широким занесением их во влагалище.

Поэтому, при решении проблемы о роли самозаражения, исключение области *vulvae* могло бы быть допущено лишь при отрицательном решении второго вопроса, а именно при отсутствии здесь возбудителей, способных вызвать эндогенную инфекцию. Какими же свойствами должен обладать микроб, чтоб он мог приобрести практическое значение в явлениях самозаражения? Уже самое понятие самозаражения предполагает предсуществование инфекционного начала в организме, где возбудитель заболевания не является случайным и кратковременным обитателем, а способен к прочному оседанию и иногда к длительному существованию, без нарушения иммунобиологического равновесия организма.

Если такое носительство возбудителя имеет место и со стороны микроба существуют качественные и количественные предпосылки к превращению носительства в клиническую форму инфекции, то мы должны включить подобный случай в понятие „самозаражения". Многочисленные противоречия, существующие во мнениях о роли микробов в самозаражении роженицы, основаны в первую очередь на совершенно произвольном и ложном толковании различными авторами самого понятия „эндогенный микроб".

Можно-ли причислять к бактериям, способным вызвать эндогенную инфекцию, всякого микроба, выделяемого из данного участка организма с помощью утонченных методов современной бактериологии? Без учета качества микроба и в частности его потенциальной возможности к инвазии, без учета количественной стороны носительства и способности микроба к выживанию в данном окружении — такая задача едва ли выполнима.

Если напр. биохимические свойства субстрата и антагонистическая, *bzw*, симбиотическая деятельность других бактерий уже *a priori* препятствует данному микробу задержаться и размножаться в течение определенного срока, измеряемого днями, неделями и больше, то едва ли ли в этих условиях микроб способен вызвать эндогенную инфекцию.

К возбудителям, обладающим такой способностью, должно причислить как нормальных обитателей некоторых полостей человеческого организма, этиологическое значение которых в достаточной степени выяснено, так и, конечно, патогенных возбудителей, пребывание которых подпадает под понятие „носительства". Таковы возбудители кишечных инфекций для кишечного тракта, пневмококки, стрептококки, дифтерийные палочки для верхних дыхательных путей и т. д.

Каковы практические возможности установления роли микроба в эндогенной инфекции?

В основных чертах задача сводится к установлению качества и концентрации данного микробного вида, прочности его оседания на изучаемом участке и связи между полученными лабораторными результатами и клиническим течением послеродового периода.

Так, засевая влагалищный секрет на твердые питательные среды и определяя на них повторными исследованиями постоянное присутствие в достаточно большой концентрации известного вида, играющего этиологическую роль при послеродовых заболеваниях, мы будем склонны признать за таким микробом роль возбудителя соответствующей эндогенной инфекции.

Наоборот, если микроорганизм обнаруживается нерегулярно и притом лишь в случае применения методов обогащения на специальных средах, возможность его участия в эндогенной инфекции станет весьма сомнительной.

Вложив в понятие о возбудителе самозаражения подобный смысл, решение проблемы о самозаражении с наружных половых путей и влагалища целесообразно вести в следующих направлениях:

1) Изучить присутствие патогенных микробов на *vulva* и *vagina* у нормальных беременных как однократными, так и повторными исследованиями.

2) Оценить с количественной стороны концентрацию данного инфекционного начала и дать надлежащую качественную характеристику его.

3) Сопоставить результаты бактериологических исследований с клиническим течением послеродового периода.

Литературное освещение проблемы самозаражения стрептококком.

Широкое изучение этиологии тяжелых послеродовых заболеваний единодушно подтверждает совершенно особое и главенствующее положение стрептококка (именно *strept. pyogenes haemolytic.*) среди других возбудителей.

Поэтому изучение проблемы о самозаражении приобретает особенно животрепещущий смысл при решении вопроса об эндогенной или экзогенной природе стрептококковых пуэрперальных инфекций. В дальнейшем мы условно ограничиваем область эндогенной инфекции лишь районом *vulvae* и *vaginae* и не включаем сюда других возможных локализаций стрептококка, откуда мыслимо внесение инфекционного начала уже непрямым путем (напр. полость зева).

Каково литературное освещение проблем самозаражения стрептококком под углом намеченного выше подхода к ним? Как часто обнаруживалась на наружных половых органах и во влагалище нормальных беременных патогенные стрептококки, могущие послужить источником заражения при родовом акте, и какова связь таких случаев с последующим клиническим течением?

Если в первых исследованиях Döderlein, König и Bumm количество беременных и рожениц, у которых удавалось обнаружить присутствин во влагалище стрептококка было весьма незначительным, то причина лежала в применении ими недостаточно чувствительных методов для выращивания стрептококка.

Использование для посевов влагалищных выделений оптимальных для стрептококка жидких питательных сред сразу же резко повысило процент высеваемости стрептококка. Так, по материалам Франкфуртской клиники у 1994 рожениц стрептококк определялся 963 раза (48,30%). Bumm и Sigwart находили его почти в 70%. Такие же высокие цифры, достигавшие у некоторых 86%, дают Vahle, Walthard, Kottmann, Stolz, Schäfer и друг.

Бесспорное нахождение стрептококка во влагалище больше половины всех беременных и рожениц, естественно поставило вопрос о существовании связи между заболеваемостью в послеродовом периоде и бактериологическими находками стрептококка.

Обширная статистика Bumm, Goldstrom, Seligmann, дает отрицательный ответ на этот вопрос.

Присутствие или отсутствие стрептококка во влагалищном секрете не отражается на течении послеродового периода. Носители стрептококка лихорадят не чаще, чем женщины, свободные от него к моменту родов. Так, по данным Walthard на 1031 сл. без стрептококка во влагалищном секрете лихорадило 104 (10%), на 963 случая с наличием стрептококка во влагалище лихорадило 87 (9%). Отсутствие связи между клиническим течением и бактериологической картиной влагалищного секрета, *puerperium* наблюдалось и для гемолитического стрептококка. Этим цифрам можно противопоставить материал Langemeister'a, бывшего горячим защитником теории самозаражения. Он нашел, что у лиц, имевших стрептококк до родов во влагалишном секрете, лихорадило 18%, с гемолитическим же стрептококком даже 75%. У рожениц, свободных от стрептококка, процент осложнений был значительно меньше. Правда, эти данные не имеют под собой достаточно большого материала.

Benthin также устанавливает более высокую заболеваемость при оперативно проведенных родах при наличии до этого *strept. haemol.* (33%), чем без стрептококка (14%).

Таким образом, в вопросе о роли стрептококка, находимого во влагалище роженицы, нет однообразного взгляда у разных школ. Лишь единичные исследователи признают существование тесного параллелизма между наличием стрептококка, особенно гемолитического, и последующим течением послеродового периода.

Значительное большинство авторов, отмечая факт почти поголовного заражения рожениц стрептококком, отрицают однако какую-либо связь между бактериологическими находками и клинической картиной.

В чем же разгадка этих противоречий? Может-ли имеющийся литературный материал дискредитировать значение бактериологического исследования влагалищных выделений у беременных в виду отмеченного разрыва их с клиникой?

Критический разбор материала, посвященного оценке роли стрептококка, локализирующегося в области влагалища или *vulvae*, показывает, что в подавляющей части относящихся сюда исследований авторы ограничивались голым выявлением или невыявлением стрептококка с помощью искусственных методов обогащения микроба на жидких питательных средах, без необходимой количественной и качественной характеристики инфекционного начала. Неудивительно, что почти у всех исследователей отмечается весьма существенное расхождение в результатах параллельного посева на твердые питат. среды, с одной стороны, и на жидкие, с другой.

В то время как первый метод, отображающий реальные количественные соотношения между микробами, содержащимися в посевном материале, был в огромном большинстве случаев отрицателен, посев на оптимальную жидкую питательную среду, искусственно обогащающую стрептококка оказался положительным в большом проценте случаев.

Но мы знаем, что положительный результат получается и тогда, если во влагалище, к моменту взятия материала, находятся даже 1—2 клетки стрептококка. Значит ли это, что такая женщина „заражена" стрептококком, что она носит в себе заразное начало?

Как уже было указано, центральный вопрос проблемы лежит не в том, могут-ли стрептококки попадать и засасываться в глубь влагалища через широко открытые входные ворота, и после захватывания их тампоном переноситься в питательную среду, а в способности этих стрептококков выживать и размножаться в условиях влагалищного секрета и вызывать при занесении их отсюда на раневую поверхность матки болезненные явления.

В приведенных ниже исследованиях мы постараемся доказать, что главной причиной разногласий в столь запутанной теперь проблеме самозаражения служило чисто формальное и поверхностное толкование результатов бактериологического исследования, лишенное необходимых коррективов на основе учета количественного фактора.

Часть 1. Проблема стрептококкового носительства во влагалище и vulva нормальных беременных.

В соответствии со всем вышеизложенным, в задачу ниже приведенных исследований, направленных в первую очередь к анализу спорных вопросов проблемы самозаражения в акушерстве, входило:

1. Изучение концентрации и качественной природы стрептококка во влагал. секрете нормальных беременных с выяснением взаимоотношений между концентрацией и природы стрептококка *vulvae* и *vogina*.

2. Установление точных сроков отмирания стрептококка во влагалищном секрете беременных, на основе точного количественного эксперимента in vitro.

Общая схема наших первых исследований была построена следующим образом:

У достаточно большой группы нормальных беременных (150—200 человек), с давностью беременности в 37—39 недель, производились бактериологические исследования влагалищного секрета, с обращением особенного внимания на количественную и качественную характеристику стрептококка.

Материал получался тщательным протиранием нижней трети влагалища в области задних сводов ватным тупфером. Последний осторожно вводился в глубину после расширения входа во влагалище двумя пальцами. Ватный тупфер, обильно пропитанный секретом, после приготовления мазка на стерильном стекле и посева на кров. агаре (10% бараньей крови), бросался в широкую пробирку с 10 *см*³ асцит-бульона (плацентарный бульон, пентон Witte, 30% асцита, P_H 7, 6—7, 8), где тщательно растирался стеклянной палочкой в течение 1 минуты. Полученная густая эмульсия влагал. секрета последовательно разводилась в 3 пробирках с асцит-бульоном, с коэфициентом 1:10. Для каждого разведения бралась свежая пипетка, причем 0,5 *см*³ основной эмульсии переносилась в 4,5 *см*³ свежего бульона и т. д. Это обеспечивало падение концентрации микробов в каждом из соседних разведений точно в 10 раз.

Из основной эмульсии делали в ряде случаев посев 1,0 *см*³ в глубину остуженного жидкого кровяного агара, с последующей разливкой агара в чашки Petri. Полученные таким образом 4 разведения исследуемого материала в асцит-бульоне (1,1 1:10, 1:100, 1:1000) и засеянные чашки оставлялись в термостате на 48 часов, после чего производилось бактериоскопическое исследование бульона на присутствие стрептококка, с последующ. высев. отсюда на кров. агар и отыскивание стрептококковых колоний в чашках. Опыт показал, что изолирование чистых культур стрептококка из асцит-бульона удается особенно успешно в тех случаях, когда высеву на кров. агар предпосылается 2—3 пересева с бульона на бульон, с интервалами в 24 часа. Такой прием позволял выделить стрептококк даже у тех больных, у которых в первом посеве стрептококк этот микроб вовсе не определялся в мазках из асцит-бульона или же там содержались лишь единичные цепи его.

Смысл описанной методики заключался в стремлении учесть концентрацию стрептококка в исследуемом материале с помощью посевов различных разведений его на оптимальный для роста стрептококка асцит-бульон, обеспечивающий наилучшие возможности для обогащения даже единичных клеток этого микроба.

Ориентировочные опыты, поставленные с 20 ч. бульонными культурами *strept. viridans*, *strept. haemolyt.* подтвердили достаточную чувствительность этого способа. Различные разведения культуры засевались как в стерильный асцит-бульон, так и в бульон, зараженный одним и тем же количеством влагалищных выделений, свободных от стрептококка, но изобилующих другими кокковыми и палочковидными видами.

Табл. 1

	Стрептококк подсеян в	Разведения стрептококка.					
		1:20	т 1:40	т 1:80	т 1:160	т 1:325	т. 1:640
Strept. viridans.	Стер. асц.-б.	+	+	+	+	+	—
	Зараженный асцит бульон.	+	+	+	+	+	—
Streptoc. haemolyt.	Стер. асц.-б.	+	+	+	+	—	—
	Зараженный асцит-бульон.	+	+	+	—	—	—

Обозначения: + = стрептококк размножается.
— = стрептококк отсутствует, даже при послед. 2 — 3 пассаж. через свежий асц.-бульон.

Таким образом размножение стрептококка в асцит-бульоне происходило даже при таких разведениях культуры, где по теоретическому расчету могли находиться лишь единичные клетки этого микроба. При этом одновременное присутствие других бактерий, видимо, не препятствовало размножению стрептококка.

Первая серия исследований была проведена на 164 нормальных беременных, в периоде 32—39 недели. Полученные при этом результаты суммированы в табл. 2.

Табл. 2

Результаты бактериологического обследования влагалищных выделений 164 беременных.

R			Посевы на кров. агар.		Выделен стрептококк на						Из 62 изученных стр. шт. оказал.	
							на асцит-бульоне при разведен.					
1	2	3	чистая культура *B. vagin. Döderlein* и дрожжи	Имеются и др. микроорг. (свыше 10 колоний)	кров. агар.	асцит-бульоне	1:1	1:10	1:100	1:1000	гемолитич. стрепток.	невирулентные разновидности
147	15	2	128	36	6	96	42	41	12	1	2	60

Подавляющее большинство беременных имело 1 ст. чистоты влагал. секрета. У 10% содержались в мазках, наряду с обильной грамполож. палочкой типа *B. vaginalis Döderleini* и другие микроорганизмы: полиморфные грам (±) и (—) палочки, грамположительные кокки и диплококки.

При посеве тампона, пропитанного влагалищным секретом, в асцит-бульон, в 65% всех случаев удавалось выделить стрептококка. Правда, для этого было нужно внести в питательную среду не менее $^1/_{10}$ — $^1/_{100}$ части всей массы захваченного на тампон влагалищного секрета.

По сравнению с жидкой средой высеваемость стрептококка на кров. агар. была ничтожна: вместо 96 культур, полученных на асцит-бульоне, мы имели на кров. агаре только 6.

Столь большое расхождение в результатах посевов на жидкую и твердую среду имеет в своей основе чисто количественные причины. В то время как в асцит-бульон засевалась вся масса взятого на исследование материала, на поверхность кров. агара наносилась, примерно, $^1/_{50} — ^1/_{200}$ часть его, т. е. такое количество, которое и при посеве в асцит-бульон давало в большинстве случаев отрицательный результат. Большое значение имеют, конечно, и избирательные качества данной жидкой среды, обеспечивающие стрептококку наилучшие условия для обогащения.

Совершенно бесспорно, что быстрое падение высеваемости стрептококка при разведении материала в 10—100 раз доказывает ничтожную концентрацию этого микроба во влагалищном секрете: во всем тампоне содержится maximum в среднем, не больше 100 клеток стрептококка. Обычное же количество микроба еще меньше указанных цифр.

Таким образом результаты количественного учета концентрации стрептококка во влагалищном секрете нормальных беременных позволяют заключить о наличии в нем лишь единичных клеток этого микроба. Поэтому и выделение стрептококка в чистой культуре удается только при условии посева массивных доз влаг. секрета на оптимальные жидкие питательные среды, дающие наилучшие возможности для размножения и массового накопления.

Насколько ничтожна концентрация стрептококка у нормальных беременных, видно из сравнения ее с цифрами, полученными нами при измерении количества этого же микроба во влагал. выделениях некоторых больных.

При титровании концентрации стрептококка у 3 послеродовых больных с стрептококковым эндометритом и 2 больных с неполным выкидышем удавалось получить культуру гемолитического стрептококка еще при разведении исходного материала (взятого таким же тампоном) в 1:500 миллионов — 1:10 миллиардов раз. Это позволяет оценить совершенно различно инфекциозность секрета в обоих случаях. Возможность такой оценки отсутствует при обычном посеве материала от нормальных беременных в асцит-бульон, поскольку выпадает количественный критерий для сравнения.

Следующий вопрос, естественно вытекавший из первого, касался природы стрептококка, изолированного из влагалища беременных.

Принадлежит-ли он к вирулентным расам стрептококка, угрожающим своим пребыванием во влагалищных выделениях возможностью возникновения тяжелых послеродовых заболеваний, или же является невинным сапрофитом, лишенным вирулентности?

Из 96 стрептококков, обнаруженных в асцит-бульоне, у обследованных 164 беременных нам удалось выделить в чистой культуре (после 2—3 пассажей через асцит-бульон и 3-кратного проведения из колонии в колонию) 62 штамма.

Каждый штамм был изучен при этом по совокупности следующих признаков:

1. Отношение к красящему веществу крови путем посевов разведенной культуры как на поверхности так и в глубину 10% кров. агара (без сахара — баранья кровь). В последнем случае, как показал опыт, особенно отчетливо выявляется наличие гемолиза, часто ускользающее при недостаточной интенсивности его, в посевах на поверхность кров. агара.

2. Бактерицидный опыт по Schottmüller'y, с нормальной человеческой дефибринир. кровью. К 2 $см^3$ крови подсевалось 400—500 клеток свежей стрептококковой культуры, с высевами 1 $см^3$ крови в агар, разливной по Koch'y, как тотчас после внесения микробной культуры (1 чашка), так и после 4-часового пребывания ее в крови при температуре 37°

(2 чашка.) Через 48 часов сосчитывались колонии на обеих чашках и вычислялся коэфициент размножения стрептококка, характеризирующий, как известно, принадлежность микроба к вирулентным или авирулентным расам.

3. Изучение вирулентности на белых мышах, путем внутрибрюшинного заражения животного 1 петлей 20 ч. культуры на кров. агаре.

4. Определение типа вирулентности по Dole-Müller'y, внутрикожным заражением кроликов 0,1 *см*³ 18 ч. бульонной культуры и наблюдением за степенью местных воспалительных явлений на месте впрыскивания.

Диференцировка среди стрептококков, дающих зеленые колонии (особенно *strept. viridans* от *enterococcus*) проводилась на следующих средах:

1) эскулин (по Harrison и Vanderlein'y: *1,5 natr. taurochol. 0,1 aesculin'a, 0,05 Ferricitrat u* 100 *см*³ воды.

2) 4% пептонная вода с желчью по Weissenbach'y (отмирание или размножение),

3) терморезистентность (прогревание 20 ч. бульонной культуры в течение 1 ч. при 60° С, с высевами на кровяной агар).

Сводные результаты представлены в табл. 3.

Итак, только в двух случаях дело шло о вирулентном гемолитическом стрептококке. Все другие штаммы принадлежали к невирулентным разновидностям стрептококка (*streptoc. viridans, enterococcus, str. lacticus*).

Полученные результаты с достаточной полнотой характеризуют ничтожную инфекциозность стрептококков, обнаруживаемых во влагалищном секрете большинства нормальных беременных женщин. Титрование концентрации микроба показало, что в подавляющей массе наблюдений дело шло об единичных клетках стрептококка, составляющих весьма незначительную часть нормальных обитателей этого отдела полового тракта (*B. vaginalis Döderleini*). Изучение биологических особенностей выделенных штаммов подтвердило преимущественную принадлежность их к авирулентным разновидностям стрептококка.

Роль влагалищных стрептококков в деле самозаражения роженицы не была бы достаточно ясна без разрешения вопроса об их происхождении.

Если выделяемые из влагалищного секрета скудные, клетки стрептококка действительно являются „своим" микробом для влагалищной стенки, способным к длительному вегетированию на ней на положении внутреннего паразита, мы еще сможем заподозрить существование носительства стрептококков во влагалище беременных и возможности участия их при специальных условиях в самозаражении роженицы.

Наоборот, если этот микроорганизм оказался бы не имеющим прочных шансов на закрепление кратковременным и случайным спутником влагалища, будет доказан экзогенный путь забрасывания стрептококка во влагалище.

В этом случае наше внимание передвинется на изучение других источников, снабжающих влагалище инфекционным материалом.

Результаты 1-й части наших исследований позволяют предположить, что находимые во влагалище нормальных беременных единичные особи стрептококка являются „чужими" для этого отдела и заносятся сюда из других мест. Наиболее вероятным источником такой инфекции служит в первую очередь непосредственно граничащий с влагалищем район наружных половых органов.

В случае существования здесь возможностей, благоприятных для развития инфекционного начала, область *vulvae* могла бы послужить естественным резервуаром, снабжающим соседний отдел чужеродными микро-

Табл. 3

Из числа 62 изученных штаммов оказалось:	Количество	Основные биологические свойства данной группы: Изменения кровяного агара	Бактерицидный опыт по *Schottmüller'y* дефибрин. кровью	Вирулентность на белых мышей	Тип вирулент. по *Dold-Müller*	Разложение эскулина	Отмирание в желчи	Терморезистентность	*Lactus*- молоко
Streptoc. haemolyt.	2	сочные, бесцветные колонии, с отчетливым гемолизом	Через 4 ч. и 24 ч. размножение	1 штамм бьет на 5 л. 2 штамм не бьет	2 — 1 р 3 — 1 р		+	—	покраснение через 3 дня
Streptoc. viridans.	40	интенсивное позеленение агара вокр. зеленоватых колоний, гемолиза нет	уменьшение как через 4 ч. и так 24 ч.	не патогенны	1 т — 38 2 — 2 3 — 0		+		покраснение, иногда свертывание
Streptoc. anhaemolyt.	9	нежные зеленоватые колонии, без гемолиза	уменьшение через 4 ч. и 24 ч.	не патогенны	1 т — 6 2 т — 3	—	+	—	не изменился
Enterococcus.	9	интенсивное позеленение агара вокр. зеленов. бур. колоний	уменьшение через 4 ч. и 24 ч.	не патогенны	1 т — 9	+	—	+	покраснение и свертывание
Strept. lacticus.	2	нежные колонии без гемолиза и позеленения	уменьшение через 4 ч. и 24 ч.	не патогенны	1 т — 2	—	—	—	через 1—24 ч. обесвечив. свертывание, с покраснением сверху вниз

организмами. Сравнительное изучение концентрации и природы стрептококка (а равно и других микробов) в указанных двух отделах (*vulva* и *vagina*) у одних и тех же лиц должно было дать, по нашему мнению, ответ о местопребывании возбудителей самозаражения.

Для изучения количественного содержания стрептококка на наружных половых путях и во влагалище одних и тех же лиц, мы обследовали по вышеизложенной методике 32 беременных женщины за 1 — 2 недели до родов.

У каждой был взят материал из трех участков:
1) область *vulvae*, 2) наружная треть влагалища, 3) внутренняя треть влагалища.

Материал получался, как и прежде, тщательным протиранием указанных поверхностей крупным ватным тампоном, слегка смоченным для *vulvae* физиологическим раствором.

Инфицированный тампон основательно растирался в небольшой эрленмейеровской колбочке с 10 $см^3$ асцит-бульона. Из последнего готовились разведения основной пробы на асцит-бульон с коэфиц. 1:10. Для *vulvae* (где мы ожидали большие концентрации стрептококка) делалось всего 5 разведений (до 1:1 000 000), для влагалищного секрета 4 (до 1:10000). Выдержанные 48 час. в термостате посевы на асцит-бульон подвергались затем дальнейшим повторным пересевам на асцит-бульоне, с заключительным выделением стрептококка в чистой культуре высевами на кровяной агар и детальным изучением полученных штаммов.

Результаты относящихся сюда наблюдений суммированы в табл. 4.

Табл. 4

Концентрация и вид стрептококка у 32 беременных.

	Число лиц, имевш. стрептококк	Из них обнаружен									
		streptoc. viridans еще при разведениях секрета					*streptococ. haemolyticus* еще при разведениях секрета				
		1:1	1:10	1:100	1:1000	1:10000	1:1	1:10	1:100	1:1000	1:10000
vulvae	22	2	4	3	5	4	2	4	—	—	—
наружн. *vagina*	19	7	6	6	—	—	2	2	—	—	—
внутр. *vagina*	15	10	3	2	—	—	1	—	—	—	—

Эти исследования доказывают существование теснейшей связи между концентрацией и видом стрептококка, вегетирующим в области *vulvae* с одной стороны и влагалища с другой.

Наибольшие количества стрептококка определялись закономерно на наружных половых частях. Нередко разведения взятого отсюда материала в 10000 раз еще давали возможность установить присутствие способного к размножению стрептококка.

По мере удаления от *vulvae*, концентрация микроба быстро уменьшается: во многих случаях, при положительных посевах из наружного отрезка влагалища соответствующие пробы из внутренней части, граничащей с *cervix*, уже не давали роста стрептококка или, если давали, то лишь при посеве массивных доз влагалищного секрета.

Табл. 6.

		1-я берем.			2-я берем.			5-я берем.			6-я берем.			8-я берем.		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1-е обследов.	количество микроорг.	54 000	1040	319	26 000	1020	840	63 000	300	105	180 000	1400	1110	620	44	18
	титр стрепток.	1 : 100	1 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1	—	1 : 100	1 : 1	—	—	—	—	1 : 2500	1 : 1	—
	титр *B. coli*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1 : 500	1 : 100	1 : 500
	бактериолог. характерист. посевов на кров. агаре	A + C + + D +	A ± C + D +	C ±	C + D + F +	C + D ±	C +	B + H + + + + C +	H + I + +	H + I + +	C +	C ±		C + + + E + + I +	C + E ± I + +	E + I + + +
2-е обследов.	количество микроорг.	5180	260	6	8000	160	156	2590	320	104	610	84	14	1180	82	7
	титр стрепток.	1 : 100	1 : 20	1 : 1	—	—	—	1 : 20	—	—	1 : 100	1 : 20	—	1 : 2500	1 : 2500	1 : 1
	титр *B. coli*	1 : 20	1 : 1	1 : 1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3-е обследов.	количество микроорг.	7420	800	12	162	140	29	1920	84	72	64200	1120	148	1120	340	112
	титр стрепток.	1 : 100	1 : 20	1 : 20	—	—	—	1 : 20	—	—	1 : 20	—	—	1 : 20	1 : 20	—
	титр B. *coli*	—	—	—	1 : 50	1 : 50	—	—	—	—	1 : 2500	1 : 500	1 : 1	—	—	—

Обозначения: I — *vulvae*, II — передняя *vagina*, III — задняя *vagina*

A — *strept. viridans*
B — *enterococcus*
C — группа стерптококка
D — *B. pseudodyphteriae*
E — *B. coli. comm.* и другие *Gram* (—) палочки
F — *Micr. tetragenes*
G — аэробн. *Gram* (+) палочки
H — дрожжи
I — *B. vaginalis Döderl.*
= + + + = количество колоний на кров. агаре

Интимная связь между стрептококком наружных половых путей и влагалища подтверждается также закономерным отсутствием этого микроба на слизистой влагалища во всех случаях, когда *vulvae* данной больной была свободной от стрептококка.

Особенно доказательна эта связь при сопоставлении вида стрептококка на *vulvae*, с одной стороны, и во влагалище — с другой.

Как показывают случаи табл. 4.—2, 7, 9, 26, где на *vulvae* был выделен *strept. haemol.* (правда в концентрации не выше 1:10—1:100), мы имели положительную культуру его на наружной трети слизистой влагалища, а в случае 7 и во внутренней трети его.

Наоборот, ни разу *strept. haemolyt.* не был обнаружен на слизистой влагалища у тех больных, где в соответствующем посеве с *vulvae*, данный микроб не определялся.

При сравнении концентрации стрептококка на *vulvae* с одной стороны и в различных отделах влагалища, с другой, выявляется отчетливое уменьшение его количества по мере приближения к *cevrix*.

Можно предположить, что стрептококки забрасываются извне (с *vulvae*) на слизистую влагалища и, продвигаясь в глубину его (в силу механического засасывания) встречают на пути своего движения неблагоприятные условия, влекущие за собою отмирание микроба.

Для подтверждения закономерности подмеченной нами связи между микрофлорой *vulvae* и влагалища и изучения стойкости оседания стрептококка на этих участках, вышеизложенный опыт был повторен на девяти беременных, причем каждая из них подвергалась трехкратному обследованию с промежутком в десять дней.

Схема бактериологического исследования материала была расширена и имела задачей: 1) общий количественный и качественный учет микроорганизмов в области *vulvae*, переднего и заднего отрезка *vaginae*. Количественный учет осуществлялся посевом-разливкой в простой агар; для качественного диференцирования материал засевался на поверхности кровяного агара. 2) Количественный учет стрептококка путем посевов различных разведений взятого материала на асцит-бульон, с последующей диференцировкой по прежней схеме. 3) Количественный учет *B. coli comm.* с посевами тех же разведений исходного материала на среду Bulir'a (м. п. бульон + водопров. вода aa, маннит 0,5% 1% *neutral-rot*—0,5%. Разливается по 5 *см*³ в пробирки, с трубкам для газообразования). Из пробирок, давших через 24 ч. термостатного пребывания газообразование, делались высевы на Endo-агар для последующей идентификации выросших в среде Bulir микробов с *B. coli*. Минимальное количество взятого материала, еще давшего рост *B. coli* с газообразованием среды, считается его *coli*-титром.

Результаты относящихся сюда наблюдений суммированы в табл. 6. Они позволяют сделать следующие заключения:

а) основным местопребыванием микроорганизмов, заносимых во влагалище и определяемых там как скудное наслоение на его нормальную флору, является область *vulvae*.

Эта группа микроорганизмов, включающая в себя несколько различных видов, является в качественном отношении одинаковой для *vulvae* влагалища. Тесная связь между микрофлорой этих отделов имеет и обратное направление: участки слизистых наружных половых органов, непосредственно примыкающие к влагалищу, содержат большое количество бактерий, являющихся нормальными обитателями собственно влагалища: *B. vaginalis Döderleini* и дрожжи.

В отношении этих бактерий слизистая оболочка влагалища значительно богаче *vulvae* — последняя получает их вместе с выделением из влагалища.

b) Сопоставление посевов из *vulvae* и влагалища на поверхность кровяного агара с полной отчетливостью демонстрирует тесное родство между микрофлорой этих отделов. При посеве тампоном с *vulvae* необмытой перед тем женщины мы имели на поверхности кров. агара обильный рост аэробных микроорганизмов, среди которых доминирует группа стафилококка, грам (—) палочек, включая иногда *B. coli comm pseudodyphter. Micr. tetragenes, strept. virid., enterococcus.* Аналогичные посевы из переднего и заднего отрезка влагалища дают колонии тех же микробных видов, но в значительно меньшем количестве.

Зависимость влагалищной микрофлоры от *vulvae* подтверждается в этих наблюдениях не только на примере упомянутого качественного сопоставления важнейших представителей ее аэробной флоры, но и количественного титрования стрептококка и *B. coli.* В отношении стрептококка мы получили и здесь полное подтверждение отмеченной выше закономерности.

В тех случаях, где на *vulvae* титр кишечной палочки равнялся 0,001—0,0001 $см^3$ и область влагалища закономерно содержала этого микроба, хотя и в значительно меньшей концентрации. Такая же картина имела место и в посевах на поверхности кровяного агара.

Таким образом факт засевания микробов из области *vulvae* — этого естественного резервуара чужеродной для влагалища флоры, во внутренние отделы полового аппарата принимает характер общего явления.

c) Повторные исследования микрофлоры *vulvae* и *vaginae* у одних и тех же лиц, проделанные через короткие промежутки времени (через каждые 10 дней), дают некоторые опорные пункты для разграничения между „эндогенными" и „экзогенными" микроорганизмами, обитающими в этих отделах.

Основное внимание должно быть уделено, конечно, области *vulvae*, поскольку богатство или бедность ее различными видами предопределяет и общий характер чужеродной для влагалища формы.

Если принять, что повторное нахождение микроба в известном районе, в достаточно высокой концентрации, говорит за прочное оседание и сживание его с данным субстратом, то некоторые из микроорганизмов, закономерно здесь обитающих (особенно группа стафилококка, *B. coli. pseudodiphter.*, анаэробные виды) должны быть отнесены бесспорно к истинным обитателям наружных половых путей.

Их постоянное присутствие на *vulvae* должно расцениваться как вероятный источник самозаражения.

Для *streptoc. viridans* и *enterococcus* наружных половых путей, достигающих иногда высоких концентраций, часто обнаруживаемых при повторных обследованиях одной и той же больной, также можно допустить возможность участия в процессах самозаражения полового тракта.

И если не всякая женщина закономерно носит большие количества данного стрептококка на области *vulvae*, все же благоприятные возможности для оседания и длительного закрепления здесь таких микробов имеются налицо.

d) Наоборот, значительная бедность влагалища нормальных беременных чужеродными бактериями, закономерное падение количества их по направлению снаружи внутрь и отсутствие прочного оседания их в этом районе, представляют новые доказательства случайности пребывания их во влагалище. Совершенно очевидно, что речь идет о периодическом загрязнении влагалища внешними микроорганизмами, обреченными на отмирание при нормально функционирующем механизме самоочищения этого отдела.

Относить таких микроорганизмов забрасываемых извне, к влагалищной флоре можно лишь с большой натяжкой. Время пребывания их во

влагалище весьма ограничено, если только процессы самоочищения функционируют правильно.

е) Изолирование единичных клеток гемолитического стрептококка и с области *vulvae* удавалось при повторных обследованиях тех же больных очень редко.

Это позволяет допустить отсутствие для стрептококка благоприятных возможностей к длительному вегетированию на территории наружных половых органов. Расшифрованию механизма столь важного явления (бактерицидность секрета, антагонистическое действие других микробов) должно быть уделено специальное внимание.

Случайность находок единичных клеток гемолитического стрептококка в области *vulvae* и вероятная неспособность длительно задержаться в данном районе позволяют допустить занесение его на половой аппарат женщины извне. Поэтому, даже расширяя границы локализации заразного начала, принимаемого за источник самозаражения, за пределы влагалища—на область *vulvae* — нужно признать весьма проблематичным включение сюда же гемолитического стрептококка.

Если допустить, что для наружных половых органов гемолитический стрептококк является случайным гостем, вносимым сюда извне, то внимание исследователя должно передвинуться за пределы полового аппарата, к изучению других, внешних источников, откуда происходит обсеменение *vulvae* гемолитическим стрептококком.

Особое отношение гемолитического стрептококка к субстрату наружных половых органов обусловлено, вероятно, причинами чисто биологического порядка, скрытыми в меньшей приспособленности его к условиям сапрофитического существования. Некоторые экспериментальные данные подтверждают наличие у *str. viridans* способности энергичного торможения in vitro жизнедеятельности других микроорганизмов, чего не наблюдалось для *streptoc. haemolytic.* (Вейсман).

Часть 2-я. Экспериментальная оценка бактерицидных свойств влагалищного секрета.

Высокая бактерицидность влагалищного секрета здоровой женщины, оказывающая весьма существенное влияние на характер ее микрофлоры, была известна уже давно.

Ряд экспериментов, связанных с введением во влагалище культур различных микроорганизмов, отчетливо это демонстрировали.

Так König вводил во влагалище новорожденных *Staphyl. aureus* и констатировал его исчезновение через 50 часов. То же сделал и Döderlein на влагалище virgo, причем кокки исчезали через 48 часов.

Menge наблюдал отмирание введенных во влагалище взрослых женщин культур *B. pyoceaneus* в 21, стафилококков в 26, стрептококка в 21—22 часа. В 15 случаях он заражал патогенными микроорганизмами *cervix* и констатировал исчезновение их после непродолжительного пребывания там.

Krönig инфицировал влагалище 47 беременных культурами *B. pyoceaneus*, стафилококка и стрептококка. Наименьшее время, за которое происходило полное отмирание микроорганизмов, составляло 7 часов, наибольшее 48 часов. При этом освобождение от стрептококка шло значительно быстрее, чем от других микроорганизмов.

Cukor, изучая бактерицидность влагалищного секрета, установил отмирание в нем чужеродных микроорганизмов в 2—3 дня.

Suhäfer нашел, что бактерицидность влагалищного секрета более высока для вирулентных септических стрептококков, чем для сапрофитных влагалищных стерптококков.

Zangemeister и Kirstein могли обнаружить введенных во влагалище микробов еще через 12 дней после их введения, что стоит в несоответствии с результатами прочих авторов.

В нашу задачу входило изучение бактерицидных свойств влагалищного секрета беременных in vitro, с целью дать ответ на следующие вопросы:

1. Каков основной механизм бактерицидности влагалищного секрета?
2. Как идет отмирание гемолитического стрептококка во влагалищном секрете in vitro, в зависимости от продолжительности пребывания в нем и степени кислотности ($p_н$).

Если разрешение первого вопроса имело большой теоретический интерес, то ответ на второй был тесно связан с содержанием поставленной проблемы самозаражения и мог бы дать необходимые опорные пункты для освещения характера взаимодействия между субстратом *vaginae* и патогенным микробом.

I. Изучение механизма бактерицидного действия влагалищного секрета.

В основе высокой бактерицидности влагалищного секрета лежат различные моменты, значение которых в процессе уничтожений микроорганизмов подлежит еще изучению и расценивается различно отдельными авторами. К таковым относится в первую очередь значительное содержание молочной кислоты (0,4%), чему соответствует высокая кислотность секрета ($p_н$ 4,0 — 4,2). Однако, по имеющимся данным (Menge) одна кислая реакция секрета еще недостаточна для объяснения бактерицидного действия, так как секрет, реагирующий щелочно, может обладать равной способностью убивать бактерий (даже стойкого спороносного *B. mesentericus*). Известное влияние на самоочищение приписывают лейкоцитам (Zöppritz, Temesvary), содержание которых в секрете увеличивается в случае искусственной инфекции.

По предположению Harada, высокая бактерицидность секрета беременных объясняется повышением лейкоцитоза, что влечет за собой увеличенное содержание термолабильных и термостабильных цитаз и лейкинов. Замораживание секрета связано с нарастанием бактерицидности, прогревание при 56° — с понижением ее.

Значение механических моментов, ведущих к выведению бактерий наружу, едва ли можно расценивать слишком высоко.

Имеющиеся указания на понижение бактерицидности влагалищного секрета в случае прогревания его или искусственного резкого подщелачивания позволяет предположить наличие веществ, родственных комплементу.

Для получения влагалищного секрета для наших опытов наружная часть влагалища расширялась зеркалом, после чего стерильной пипеткой вводилось внутрь его 15 — 20 $см^3$ физиол. раств. NaCl, приготовленного на дважды перегнанной дестиллированной воде, с $p_н$ 7,02. Стерильным марлевым тупфером, взятым в корнцанг, основательно протиралась вся слизистая влагалища, после чего отмытая жидкость отсасывалась резиновым баллоном, удлиненным куском резиновой трубки.

Смыв влагалищного секрета, молочнобелого цвета, с рыхлым, легко отстаивающимся осадком, сливался в стерильную пробирку и использовался тотчас же для тех или других опытов.

Для выяснения основных фактов, обусловливающих бактерицидное действие влагалищного секрета, мы изучили количественный ход отмирания стрептококка в различных модификациях свежеполученных смывов.

Часть смывов имела исходную кислотность, соответствующую нормальному влагалищному секрету ($p_н$ 4,0—4,8), другие были близки к нейтральному пункту ($p_н$ 5,0—6,2).

Опыт шел всякий раз в объеме 2 $см^3$, с 4 модификациями влагалищного смыва.

Табл. 7.

Механизм бактерицидного действия влагалищного секрета.

p_H исходного смыва	Высевы из зараженных смывов через:	18 ч. культура *strept. haemolyt.* подсевается в количестве 10 000 клеток к 1 $см^3$ различных модификаций смыва влагалищного секрета			
		1 исходный смыв	2 прогретый 30′ при 56′	3 подщелоченный до p_H 7,0	4 подщелоченный и прогретый
4.22	4 часа	0	0	2230	6000
	18 часов	0	0	90	4200
4,36	4 часа	0	0	4140	6900
	18 часов	0	0	1200	∞00
5.3	4 часа	162	380	1800	∞00
	18 часов	0	0	15000	∞00

Обозначения: 0, ∞ = полное отмирание или бескон. большое колич. микробов цифры — количество жизнеспособных клеток стрептококка.

1) исходный смыв, без какой-либо обработки,
2) исходный смыв, прогретый 30′ при 56°.
3) „ „ подщелочен. до p_H 7,0 N/100 NaOH
4) „ „ до p_H 7,0 и прогретый 30′ при 56°.

Ко всем модификациям влагалищного секрета подсевалось разведение бульонной культуры *strept. haemolyt*, с количеством микроорганизмов около 10 000.

Зараженные стрептококком модификации влагалищного секрета помещались в термостат, с высевами отсюда 0,5 $см^3$ на кровяной агар, для количественного учета жизнеспособных микроорганизмов после 4 ч.—18-часового контакта с материалом смыва.

Результаты относящихся сюда исследований, частично представленные в табл. 7, позволяют сделать следующие выводы:

1) Основным и главенствующим фактором бактерицидного действия влагалищного секрета является количество содержащейся в нем кислоты, выраженное в p_H.

При нейтрализации этой кислоты исходная бактерицидность резко понижается. В подщелоченном нормальном секрете отмирание стрептококка все же имеет место, хотя и происходит замедленным темпом.

2) Прогревание влагалищного секрета при 56° в течение 30′ существенно снижает бактерицидность, присущую нативному материалу. Это выявляется особенно отчетливо на подщелоченном влагалищном секрете, прогретая модификация которого дает уже вместо торможения роста свободное размножение подсеянных стрептококков.

Наши опыты не дают, однако, права говорить категорически о наличии самостоятельных термолабильных начал в свежем влагалищном секрете, поскольку понижение бактерицидных свойств при прогревании

может объясняться чисто химической перестановкой заключенных в ней соединений. Несомненно все же, что роль таких термолабильных веществ в процессе самоочищения влагалища второстепенна. При высокой кислотности секрета прогревание его не изменяет сколько-нибудь ощутительно отмирания микроорганизмов, поскольку основной фактор бактерицидного действия его $p_н$ — сохранен.

II. Отмирание гемолитического стрептококка во влагалищном секрете in vitro в зависимости от продолжительности пребывания в нем и состояния $p_н$.

Из числа свежеполученных от различных беременных смывов влагалищного секрета, после электрометрического измерения их $p_н$ была отобрана серия из 5 смывов, имеющих колебания $p_н$ от 4,0 до 6,5.

После основательного встряхивания осадка равномерная мутная жидкость из каждого смыва разливалась в две пробирки по 5 *см*³. Всякий смыв шел в опыт в двух параллельных рядах. В обе пробирки вносилось 0,1 *см*³ 18 ч. бульонной культуры *strept. haemol.* 33, предварительно вытитрованной на его вирулентность на белых мышах. Минимальная смертельная доза этого штамма при внутрибрюшинном введении белым мышам равнялась 0,0001 — 0,0005 *см*³ бульонной культуры. В дозе, подсеянной нами к 1 *см*³ влагал. секрета содержится таким образом в среднем, 1200 смерт. для мыши доз.

Через различные интервалы времени (1 ч., 2 ч., 4 ч., 18 ч.) из зараженных стрептококком смывов, находящихся в термостате при 37°, делаются высевы на кров. агар, для количественного учета оставшихся жизнеспособными микробов. Через 2 и 18 ч. различные разведения тех же зараженных смывов (1 : 1, 1 : 100, 1 : 10 000) вводятся внутрибрюшинно белым мышам, для учета изменений вирулентности исходного материала, наступивших в связи с отмиранием стрептококка в смыве.

Табл. 8.

Отмирание вирулентного гемолитического стрептококка во влагалищном секрете *in vitro*.

$p_н$ влагалищного секрета	$R°$	Посеяно 1 миллион клеток *streptoc. haemolyt.* на 1 *см*³ смыва. Оказалось жизнеспособными через:			
		1 час.	2 часа.	4 часа.	18 часов
4.06	1	120	8 0,5 ж	0	0 0,5 ж
4.34	1	22	0 0,5 ж	0	0 0,5 ж
4.42	1	215	4 0,5 ж	0	0 0,5 ж
5.51	3	00	25000 0,01 †	740	0 0,5 ж
6.48	3	00	00 0,0001 †	00	50 000 0,01 †
Контроль (раств. *NaCl*)		00	00 0,0001 †	00	7 500 0,01 †

Обозначения: 120, 22, 00, = колич. жизнеспособных стрептококков.
0,5 ж = мыши живут при *intraperit.* введении 0,5 *см*³ зараженного смыва.
0,01 †, 0,0001 † = мыши гибнут при введении 0,01, 0,0001 *см*³.

В табл. 8 представлены результаты относящихся сюда наблюдений.

Они подтверждают, что важнейшим фактором, определяющим бактерицидное действие влагалищного секрета, оказывается, действительно, его $p_н$.

Рядом повторных исследований с другими смывами (всего их было 16) мы могли наблюдать существование закономерной связи между степенью кислотности, выраженной в $p_н$, и интенсивностью отмирания стрептококка в данном секрете.

При подсеве 1 милл. стрепток. клеток на 1 $см^3$ смыва после 1—2 часового контакта при температуре термостата оставалось в живых ничтожное количество их, если $p_н$ секрета был не меньше 4,5—5,0. При 4-часовом контакте в этих же условиях мы имели в 0,5 $см^3$ смыва полное очищение от стрептококка.

Более щелочные смывы, с $p_н$ выше 5,0, обладали меньшей бактерицидностью. В посевах из них, взятых после 4-ч. контакта, всегда содержалось достаточно большое количество не убитых микроорганизмов. При $p_н$ выше 6,0 бактерицидность секрета была ничтожной и стрептококк оказывался в достаточно благоприятной среде. Параллельная проверка in vivo изменений инфекционности зараженных смывов, целиком подтвердила данные количественного учета отмирания стрептококка *in vitro*.

После 2-часового контакта кислого влагалищного секрета ($p_н$ смыва 4,0—4,5) с стрептококком внутрибрюшинное введение 0,5 $см^3$ зараженных смывов уже не било мышей, хотя к началу опыта в данной дозе содержалось 200 смертельных для мышей доз.

Наоборот, пребывание вирулентного стрептококка во влагалищном секрете с $p_н$ 5,5 и выше, как показали подсчеты количества жизнеспособных клеток, не давало заметного снижения его концентрации и в силу этого не отражалось на исходной вирулентности. Зараженные мыши гибли при введении таких же доз культуры, как и в контрольном физиологическом растворе NaCl.

Более длительное (18-часовое) взаимодействие с секретом пониженной кислотности ($p_н$ 5,5—6,0) уже сопровождалось уменьшением количества жизнеспособных стрептококков и соответственно идущим падением инфекциозности микробного материала.

Наши результаты, основанные на точном количественном учете хода отмирания вирулентного стрептококка во влагалищном секрете, уточняют данные старых авторов, искусственно инфицировавших влагалище и определявших время исчезновения введенного стрептококка путем обогащения секрета на жидких средах.

Такой способ не обеспечивал необходимой четкости выводов, так как брал в основу своих заключений о гибели стрептококка слишком шаткий, допускающий весьма широкое толкование, критерий чисто качественного порядка (голое выявление или невыявление микроба).

В связи с этим и сроки отмирания стрептококка во влагалищном секрете оказались у этих авторов значительны, достигая у некоторых 24 часов и больше. При этом характеристика самого влагалищного секрета, хотя бы со стороны его кислотности, не удовлетворяет современным требованиям.

Итак, в опыте in vitro, при работе с разведенным влагалищным секретом нормальной беременной ($p_н$ 4,0—5,0), процесс отмирания стрептококка идет очень бурно и завершается в самые короткие сроки: уже через 4 часа из многих сотен тысяч подсеянных в такой смыв клеток вирулентного стрептококка остается жизнеспособными ничтожная часть, в количестве единичных особей.

Такой вывод дает прочную базу для суждения о судьбе тех стрептококков, которые заносятся время от времени в полость влагалища с наружных половых органов.

При нормально функционирующем механизме самоочищения влагалища, *bzw.* нормальной жизнедеятельности влагалищной стенки предельный срок пребывания таких микробов на слизистой влагалища измеряется немногими часами.

В свете представленных наблюдений совершенно исключается возможность длительного носительства стрептококка на здоровой влагалищной стенке (а следовательно и возможность самозаражения нормальных беременных влагалищным стрептококком).

Выводы:

1. В основе разноречивого освещения роли самозаражения стрептококком при родах лежит игнорирование надлежащей количественной и качественной характеристики инфекционного начала, содержащегося во влагалище и наружных половых путях нормальных беременных и рожениц.

2. Изучение концентрации и качественной природы стрептококка во влагалищном секрете нормальных беременных доказывает ничтожную инфекциозность имеющегося здесь заразного начала, обычно представленного лишь единичными клетками авирулентных разновидностей стрептококка.

3. Сравнительное обследование наружных половых органов и влагалища у одних и тех же женщин позволяет установить наличие теснейшей связи между концентрацией и видом микробов, вегетирующих в этих отделах. При этом наибольшая концентрация микроорганизмов определяется на наружных половых частях. Отсюда идет засевание их во влагалище.

4. Ничтожная концентрация патогенных возбудителей на слизистой здорового влагалища, закономерное падение числа бактерий по направлению к внутренней части его и отсутствие прочного оседания их здесь, дают основание отрицать возможность истинного носительства возбудителей (а следовательно и возможность самозаражения влагалищными стрептококками), пока механизм самоочищения влагалища функционирует правильно.

5. Изучение in vitro бактерицидных свойств нармального влагалищного секрета, позволившее установить бурно идущее отмирание стрептококка, подтверждает, что попадающий во влагалище стрептококк обречен на быструю гибель.

6. Истинное носительство некоторых патогенных микроорганизмов имеет место лишь на наружных половых частях.

Гемолитический стрептококк, выделяющийся отсюда лишь в редких случаях и в ничтожной концентрации, повидимому не способен к длительному вегетированию на vulvae, а лишь оседает здесь в результате засевания извне.

Из бактериологического отдела Гос. ин-та экспериментальной медицины. Ленинград.

Биологическая характеристика Bact. paratyphi abortus equi.

М. И. Каневская.

Биологические свойства паратифозной *B* группы в настоящее время довольно хорошо изучены и освещены в большом количестве посвященных этому вопросу работ. Однако, в отношении некоторых представителей этой группы суждение об их биохимических свойствах, о патогенности для белых мышей и представления о их ассимиляторных и диссимиляторных способностях черезвычайно разноречивы и неточны.

К числу таких видов относится *Bact. paratyphi abortus equi.*

Этиологическое значение названного вида при инфекционном аборте лошадей в настоящее время признается большинством исследователей, хотя еще в недавнем прошлом вопрос этот считался открытым. Биохимическая близость *B. abortus equi* с *B. paratyphi B. Schottmülleri* с одной стороны и тот большой экономический ущерб, который приносят эпизоотии аборта в деле развития коннозаводства, с другой,—казались нам достаточным основанием для более детального изучения этого вида. Поэтому, собрав 46 штаммов *B. abortus equi* из русских лабораторий и 5 штаммов из Hannover'a от Miessner'a, я, по предложению заведующего бактериологическим отделом Института О. О. Гартоха, занялась изучением их биохимических свойств, некоторых культуральных особенностей, патогенности для белых мышей и частично их способности использовать для пластической работы некоторые углеродистые соединения.

Из введенных нами в работу штаммов восемнадцать культур (за №№ 1, 2. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12. 13, 14, 15, 16, 28 и 102) получены из Ленинградского военно-ветеринарного микробиологического института от К. И. Цветкова; все эти штаммы выделены из крови сердца абортированных жеребят во время эпизоотии инфекционного аборта в 1928 г. в одном из конных заводов Северного Кавказа. Двадцать штаммов (за №№ 28, 30, 33, 34, 47, 49, 62, 80, 85, 86, 98, 101, 109, 112, 117, 118, 124, 128, 153 и 154) получены из Окружной ветеринарно-бактериологической лаборатории № 1 С. К. В. О. от Б. М. Гурвича; штаммы эти также выделены были во время эпизоотии инфекционного аборта в одном из конных заводов Северо-Кавказского округа. Восемь штаммов (за №№ 26, 27, 29, 30, 32, 33, 34, 35) получены из Ленинградского военно-ветеринарного микробиологического института от Б. Л. Пацевича; они собраны были Институтом из разных русских и иностранных лабораторий. Наконец, пять штаммов (под названиями „*Hemeyer,*" „*Büttner,*" „*Kemner*", „*Fohlen*" 796 и *Ab. equi* № 870) получены из Hannover'a от Miessner'a. [1]

Биохимические и некоторые культурные свойства исследовались у всех 51 штамма, патогенность для белых мышей и углеродистый обмен—лишь у двух из них—№ 2 (серия К. И. Цветкова) и „Kemner" (серия Miessner'a).

---

[1] Пользуюсь случаем, чтобы выразить всем им искреннюю признательность за предоставленные нам штаммы.

Durch einen Fehler des Setzers ist Tabellen

Биологические свойства и патогенность для белых

Штаммы \ Среды и свойства	Галактоза, глюкоза, левулеза, манноза		Лактоза, сахароза		Мальтоза		Раффиноза	
	К	Г	К.	Г.	К.	Г.	К.	Г.
B. Ab equi №№ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 16 (коллекц. Цветкова); 47, 49, 62, 85, 112 (кол. Гурвича); №№ 26, 27, 32, 33 (кол. Пацевича); „*Fohlen*" 796 (кол. Miessner'a).	±	±	—	—	±	±	—	—
B. Ab. equi №№ 7, 11, 13, 14, (кол. Цветкова); №№ 28, 33, 118, 154 (кол. Гурвича); „*Kemner*" (кол. Miessner'a).	±	±	—	—	±	±	—	—
B. Ab. equi №№ 9, 12 (кол. Цветкова); №№ 98, 109, 124, 128 (кол. Гурвича); №№ 29, 34 (кол. Пацевича); „*Büttner*" (кол. Miessner'a).	±	±	—	—	±	±	—	—
B. Ab. equi №№ 15, 28, 102 (кол. Цветкова); №№ 62, 80, 86, 101, 112, 117, 153 (кол. Гурвича); №№ 30 и 35 (кол. Пацевича); „*Hemeyer*" и № 870 (кол. Miessner'a).	±	±	—	—	±	±	—	—

Штаммы \ Среды и свойства	Инозит		Декстрин		Инулин		Среда Ротбергера	
	К.	Г.	К.	Г.	К.	Г.	ред.	газ
B. Ab equi №№ 1, 2, 3, 4. 5. 6, 8, 10, 16 (коллекц. Цветкова); №№ 47, 49, 62, 85, 112 (кол. Гурвича); №№ 26, 27, 32, 33, (кол. Пацевича); „*Fohlen*" 796 (кол. Miessner'a).	—	—	—	—	—	—	±	±
B. Ab. equi №№ 7, 11, 13, 14 (кол. Цветкова); №№ 28, 33, 118, 154 (кол. Гурвича); „*Kemner*" (кол. Miessner'a).	—	—	—	—	—	—	±	±
B. Ab. equi №№ 9, 12 (кол. Цветкова); №№ 98, 109, 124, 128 (кол. Гурвича); №№ 29, 34, (кол. Пацевича); „*Büttner*" (кол. Miessner'a).	—	—	—	—	—	—	±	±
B. Ab. equi №№ 15, 28, 102 (кол. Цветкова); №№ 62, 80, 86, 101, 112, 117, 153 (кол. Гурвича); №№ 30, 35 (кол. Пацевича); „*Hemeyer*" и № 870 (кол. Miessner'a).	—	—	—	—	—	—	±	±

* Штаммы этих групп не

Это ошибка наборщика в таблицах

Табл. 1

мышей штаммов *Bact. paratyphi abortus equi*

Арабиноза и ксилоза		Рамноза по *Bitter'y*	Дульцит и маннит		Сорбит		Адонит		Эритрит		Глицериновый фуксин-бульон по *Stern'y*
К.	Г.		К.	Г.	К.	Г.	К.	Г.	К.	Г.	
±	±	—	±	±	±	—	—	—	—	—	—
±	±	—	±	±	±	—	—	—	—	—	—
±	±	—	±	±	±	—	—	—	—	—	—
±	±	—	±	±	±	—	—	—	—	—	—

Продолжение табл. 1

Молоко			*Lackmus-Molke*		Молочн. агар по *Hartoch-Schlossberger'y*	Аммиак	Сероводород	Индол	Разжижение желатины	Валообразование	Образование дочерн. колон. на раффинозн. агаре	Феномен Смита	Патогенность для белых мышей	
Створаживание	Ощелачивание	Пептонизация	Покраснение	Вираж									При скармливании	При интравенозном введении
—	±	±	±	±	±	±	±	—	—	—	—	±	—	±
—	±	±	±	±	±	±	±	—	—	—	±	±	—	±
—	±	±	±	±	±	±	±	—	—	±	—	±	0	0*
—	±	±	±	±	±	±	±	—	—	±	+	±	0	0*

исследовались на патогенность

Автор \ Среды и свойства	Галактоза	Глюкоза	Левулеза	Манноза	Лактоза	Мальтоза	Сахароза	Раффиноза	Арабиноза	Ксилоза
Поляков 1903 г.										
Бекенский 1915 г.		±			—					
Bitter u. Holtz 1923 г.					—		—			
Lutje 1925 г.		±			—					
Miessner 1925 г.										
Беликов 1926 г.										
Lutje 1927 г.		±			—		—		±	
Радзивиловский 1927 г.		±			—	±	—			
Panirisset et Verge 1927 г.	±	±	±		—	±	±		±	—
Гурвич 1928 г.	±	±	±	±	—	± (не пост.)	—		± (не пост.)	
Kafai, Cohanava, Ogura u. Ito 1928 г.		±	±	±	—	±	—	—	±	±
Lehr 1928 г.										
Пацевич, Турандин, Цветков 1928 г.		±			—	±	—			
Турандин 1928 г.		±			—	±	—			
Гурвич 1929 г.	±	±	±	±	—	±	—	—	± (не все шт.)	

Автор \ Среды и свойства	Амигдалин	Дигиталин	Ротбергер	Молоко			*Lackmus-Molke*	
				Створаживание	Ошелачивание	Пептонизация	Покраснение	Вираж
Поляков 1903 г.				—				
Бекенский 1915 г.			±	—			±	±
Bitter u. Holtz 1923 г.			±				±	±
Lutje 1927 г.								
Miessner 1925 г.								
Беликов 1926 г.							Пар	
Lutje 1927 г.								
Радзивиловский 1927 г.				—				
Pannisset et Verge 1927 г.			±	±*)				
Гурвич 1928 г.			±					
Kafai, Cohanava, Ogura u. Ito 1928 г.	—	—						
Lehr 1928 г.								
Пацевич, Турандин и Цветков 1928 г.			±	—	±	±	±	±
Турандин 1928 г.			±	—	±	±	±	±
Гурвич 1929 г.			(не ясн. редукц.)	—			Не ясно	

(1) при парэнте-
(2) при скармливании свеже-
*) выделяет

Табл. 2

Bact. parat. Abortus equi по литературным данным

Рамноза	Дульцит	Маннит	Сорбит	Адонит	Эритрит	Глицериновый фуксин-бульон по *Stern'y*	Инозит	Декстрин	Инулин	Трегалоза	Мелибиоза	Гликоген	Салицин	Флоридин	Сапонин
						—									
						—									
т с я к с р е д а м, к а к															
—	±					—									
	±	±	—			±			—						
		±				± (не пост.)									
—	— (не пост.)	±	— (не пост.)	—	—	± (не пост.)	—	—	—	— (не пост.)	—	—	—	—	—
						—									
		±													
—	±					—									
	±	±	±			— (слабо)		—							

Табл. 2 (Продолжение)

Молочн. агар	Аммиак	Серово-дород	Индол	Разжиж. желатины	Валообразование	Образ. дочер. колон. на рафф. агаре	Рост на кровян. агаре	Патоген. для белых мышей
		—	—	—				± (1)
		—	—	—				± (1)
					+ у свежих — у старых			± (2)
		± (слабо)			± (неправильн. вал)			± (2)
а т и ф В								
		± слабо и непост.)			± (вал часто неправильн.)			± (2)
		—	—					± (1)
		—	—	—				± (1)
		—	—				± гемолиз	
					± (непр. зерн. вал)			
								+ (1)
					± (радиарн. исчерченность)			± (1)
		—	часть + часть —	—	часть + часть —	—		± (2)

ральном введении
выделенных штаммов
Labferment

Серологическое единство штаммов было установлено в простом агглютинационном опыте с двумя моновалентными сыворотками *abortus equi*, которыми они все агглютинировались до титра (1:20 000), и с одной моновалентной паратифозной B (*hominis*) сывороткой, агглютинировавшей все штаммы лишь до $^2/_3$ своего титра.

Результаты исследования биохимических свойств всех наших штаммов представлены в табл. 1.

Следует сказать, что в большей части они сходятся с литературными данными, в меньшей же части они с некоторыми из них совпадают, с другими же находятся в противоречии, как это видно из сравнения табл. 1 с табл. 2.

Из свойств, не отмеченных в литературе, нами выявлена способность вида *B. abortus equi* образовывать в культурах аммиак, определявшийся по способу P. A. Hansen'a на среде Hucker'a. Разноречивость данных в описании некоторых биохимических свойств *B. abortus equi* зависит, возможно, от неоднообразной методики исследования в разных лабораториях и от того, что исследованию подвергались штаммы различной давности, на это указывал в свое время и Lutje.

Патогенность для белых мышей.

Собранные нами штаммы были выделены задолго (minimum за два года) до их изучения, что, несомненно, повлияло на результаты исследования их патогенности для белых мышей при скармливании. Первые наши опыты со скармливанием суточных бульонных культур в количестве 2 *см*^{3} предварительно голодавшим в течение 12 ч. белым мышам дали отрицательный результат. Мыши находились под наблюдением в течение $1^1/_2$ месяцев и все время хорошо себя чувствовали. Интравенозное введение 1,0 *см*^{3} бульонной культуры вызывало смерть через 1 — 2 суток, причем из крови сердца и селезенки выделялись чистые культуры введенных микробов. Уменьшение дозы (0,5 *см*^{3} — 0,1 *см*^{3}) удлиняло период болезни, но заканчивалось смертью на 5 — 9 сутки после заражения; из крови сердца, селезенки и печени выделялась чистая культура *B. abortus equi*. В печени, особенно при поздней смерти, весьма часто отмечалось наличие гнойников, из которых также выделялся введенный микроб.

Мы тщетно пробовали пассажем наших штаммов № 2 и „Kemner" через серии белых мышей усилить их патогенность как в отношении интравенозного введения, так и в отношении дачи *per os*.

Попытка вызвать аборт у беременных мышей, скармливанием бульонной культуры *B. abortus equi* также дала отрицательный результат. Интравенозное введение суточных бульонных культур беременным мышам в количестве 0,1 — 0,05 *см*^{3} дало аборт и смерть в 3-х случаях из 8 на 3 — 5 сутки после заражения, причем у всех их из крови сердца, а в двух случаях и из отделяемого *uterus'a* выделена была чистая культура *B. abortus equi*. Недостаточное количество беременных мышей не дало нам возможности проверить эти данные на большом количестве животных.

Несовпадение наших данных с данными Miessner'a, Lutje, Bitter'a и Holtz'a и других исследователей, возможно, связано с тем, что мы работали со старыми лабораторными штаммами, нередко утрачивающими патогенность для белых мышей при заражении *per os*.

Обмен веществ.

Способность штаммов *B. abortus equi* усваивать азот из таких простых соединений, как аммиачные соли, указывает на большую их непри-

хотливость в использовании различных его источников для своих ассимиляторных нужд.

Но явления углеродистого обмена у них представляются недостаточно выясненными, почему мы и занялись частичным его изучением. Располагая лишь небольшим количеством солей органических кислот, мы поставили себе задачей выяснить усвоение углерода из натриевых солей молочной, уксусной, муравьиной и лимонной кислот. Все наши опыты по исследованию обмена у *B. abortus equi* мы старались конструировать, приняв во внимание все методические указания H. Braun'a и C. E. Kahn-Bronner'a, касающиеся правильной постановки обмена у микробов.

Среды, применявшиеся нами для исследования углеродистого обмена, имели следующий состав: NH_4Cl — 0,5 *г*, Na_2So_4 — 0,5 *г*, $MgSo_4$ — 0,01 *г*, KH_2PO_4 — 0,05 *г*, K_2HPO_4 — 0,15 *г*, исследуемый источник углерода 0,5 *г*, *aq. bidestillat.* 100 *см*³.

p_H среды доводился до 7,2 прибавлением 10% раствора едкого натра на *aq. bidestillat.*

Исследования наши показывают, что *B. abortus equi* хорошо усваивает углерод из молочно-кислого натра, не усваивает его из уксусно-кислого, муравьино-кислого и лимонно-кислого натра (табл. 3).

Неспособность *B. abortus equi* ассимилировать углерод из лимонно-кислой соли (в противоположность *B. paratyphi B. hominis*) побудил нас заняться выяснением вопроса о том, не производит ли цитрат угнетающего рост влияния на наши штаммы. С этой целью изготовлены были две синтетические среды, из которых в одной источником углерода была глю-

Табл. 3.

Усвоение углерода штаммами *Bact. paratyphi abortus equi* № 2 и *Kemner*.

Состав среды	Основной засев	1-я генерация	2-я генерация	3-я генерация	4-я генерация	5-я генерация
NH_4Cl — 0,5 *г* Na_2SO_4 — 0,5 „ $MgSO_4$ — 0,01 „ KH_2PO_4 — 0,05 „ K_2HPO_4 — 0,15 „ источники углерода — *Natr. lactic* — 0,5 *gr* *Aq. bidestill. ad* 100 *см*³	× (пышный рост)	×	×	×	×	×
Состав среды тот же, источник углерода — *Natr. aceticum*	× (неочень пышный рост)	× —	—	—	—	—
Состав среды тот же, источник углерода — *Natr. formicicum*	× (не пышный рост)	—	—	—	—	—
Состав среды тот же, источник углерода — *Natr. citricum*	× (не пышный рост)	—	—	—	—	—

Das Zeichen × ist durch ein + zu ersetzen

Табл. 4.

Влияние *Natr. citric.* энергию размножения штаммов *Bact. paratyphi abortus equi.* На 20 *см*³ среды засеяно штамма № 2—64 микроба, „*Kemner*"—52 микроба.

Среда	Пептонная вода + 0,5% *Natr. citric.*		Пептонная вода	
Штамм / Время учета опыта	№ 2	„Kemner"	№ 2	„Kemner"
12 ч.	85 000 000	74 000 000	298 000 000	186 000 000
24 ч.	125 000 000	102 000 000	620 000 000	560 000 000

коза, а в другой кроме глюкозы добавлено еще 0,5% *Natr. citricum.* В основных засевах рост был вполне удовлетворительным на обеих сериях сред, хотя на среде с *Natr. citric.* он был заметно скуднее; пересев дал в 1-й генерации на среде с глюкозой удовлетворительный рост, на среде же с глюкозой и цитратам не удалось отметить никаких следов роста в течение двадцати пяти суток.

Для количественного учета угнетающего действия цитрата на энергию размножения *B. abortus equi* был поставлен следующий опыт. К пептонной воде p_H 7,2 было добавлено 0,5% *Natr. citric.* и на нее засеяны исследуемые нами штаммы № 2 и *„Kemner"*. Контролем служило размножение тех же штаммов на чистой пептонной воде.

Учет размножения на обеих сериях сред производился разливкой по Koch'y через 12 часов и через 24 часа после засева. Данные этого опыта показывают (табл. 4), что *Natr. citric.* несомненно действует подавляющим образом на размножение *B. abortus equi* даже в такой полноценной среде, как пептонная вода. Это подавляющее действие, конечно, еще резче проявлялось на менее питательной синтетической среде, чем и объясняется отсутствие роста уже в первой генерации цитратной среды.

Все приведенные выше данные, касающиеся биохимических свойств штаммов *B. paratyphi abortus equi*, его патогенности для белых мышей и особенностей углеродистого обмена в связи с его серологическими особенностями, отмеченными еще Bitter'ом и Holtz'ом и подтвержденными нашей работой о сравнительном анализе рецепторного аппарата этой группы микробов, говорят за то, что возбудитель инфекционного аборта лошадей представляет собой самостоятельный вид в большой паратифозной В группе, и что для дифференциальной диагностики этого вида мы в настоящее время располагаем достаточным количеством данных.

ЛИТЕРАТУРА

1) Бекенский — Архив Вет. Наук, Кн. 3. 1915 г. 2) Беликов — Труды Вет. Съезда, т. 2. 1926. 3) Bitter u. Holtz — Arch. f. wissent. u. prakt. Tierheilkunde Bd. 50, H. 2. 4) Bitter, Weigmann u. Habs—M. Med. W. № 23, 1926. 5) Braun u. Kahn-Bronner—Centralbl. f. Bakt., origin Bd 86, H. 1—3—5. 6) Braun — Methoden zur Untersuchung des Verwendungsstoffwechsels pathogener Bakterien, 1930 г. 7) Гурвич — Практ. ветеринария № 11, 1928 г. 8) Гурвич — Микробиологический журнал, т. VIII, вып. 3. 9) Hansen P. Arne — Centralbl. f. Bakt, orig. Bd. 115. 10) Hartoch u. Schlossberger—D. Med. W. № 27, 1924, 11) Hucker and Wall — Journ. of Bact. T. 7, 1922. 12) Kafai, Cohonava, Ogura u. Ito—D. tieraerztl W. № 1, 1928. 13) Каневская — Микробиолог. журнал,

т. X, вып. 2—3. 14) Kauffmann — Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 110. H. 3. 15) Knorr. u. Braun—Centralbl. f. Bakt. orig. Bd. 105, H. 4/5 16) Lehr — Centralbl. f. Bakt, orig. Bd. 107, H. 1/3 17) Lutje — D. tieraerztl. Woch. № 20 и 21. 1925. 18) Lutje — D. Tieraerztl. W. № 8, 1927. 19) Miessner — Centralbl. f. Bakt, orig. Bd. 97 (Beiheft). 20) Miessner u. Baars—D. Tieraerztl. W. № 40, 1927. 21) Müller, R. — M. Med. W, 1909. 22) Pannisset et Verge — Rev. gén. de Med. Veter. T. XXXVI, № 423. 23) Пацевич, Турандин, Цветков — Труды 1-го Всерос. микробиологическ. съезда 1928 г. 24) Pfeiler — Centralbl. f. Bakt., orig. Bd 97 (Beiheft). 25) Поляков — Труды всерос. вет. съезда 1903 г. 26) Радзивиловский — Практическая ветеринария и коневодство № 10, 1927. 27) Турандин — Микробиолог. журнал, Т. X, вып. 1. 28) Stern — Centralbl. f. Bakt. orig. Bd. 78, 6. H.

Из кафедры микробиологии I Ленинградского медицинского института.

Пути проникновения туберкулезной палочки из кишечника в организм.

П. Н. Кашкин.

Среди массы инфекционных заболеваний туберкулезу вообще уделяется большое внимание как в силу широкого его распространения, так и в силу разнообразного тяжелого и длительного его течения. Эпидемиология туберкулеза начала складываться еще задолго до открытия Koch'ом туберкулезной палочки, но с этой эры вопросы об инфекционных путях, стойкости вируса, влияние внешней среды и другие эпидемиологические факторы особенно являются предметами изучения многих авторов.

Совместная работа клиницистов и бактериологов, патологоанатомов и санитарных врачей внесли очень много ценного в учение о туберкулезе, которое теперь уже развилось в целую науку, располагающую громадным экспериментальным и научноклиническим материалом и представляющую собою ряд самостоятельных дисциплин, связанных единым этиологическим моментом и единством патогенеза. И теперь, в результате этих многочисленных исследований, мы имеем ряд положений, хотя и не вызывающих сомнений в основных своих пунктах, но требующих дальнейших дополнений и уточнений. Среди таких положений учение о путях туберкулезной инфекции заслуживает особенного внимания.

Если легочный путь туберкулезной инфекции не вызывает ни у кого сомнений, если неоспоримой является возможность заражения через кишечник, слизистые покровы и т. д., то далеко еще не законченным остается вопрос о том, какой из этих путей инфекции играет большую роль, какие факторы обусловливают их частоту, какие своеобразные изменения получаются в организме в связи с тем или иным путем инфекции и т. д.

Самыми широкими воротами инфекции как в силу анатомического строения и физиологических особенностей, так и в силу теснейшего соприкосновения с окружающей и часто зараженной средой являются легкие и кишечник. Если роль дыхательных путей в эпидемиологии туберкулеза доказана с несомненностью многочисленными экспериментальными исследованиями, то кишечный путь туберкулезной инфекции является дискуссионным и до последних дней. Со времени Behring'a, впервые указавшего на легочный туберкулез как следствие кишечного заражения, энтеральный путь инфекции не теряет своего актуального значения. Несмотря на многолетнее изучение и массу разнообразнейших экспериментов остаются невыясненными не только мелкие детали названного вопроса, но имеются противоречия принципиального характера в проницаемости кишеч-

---

*) Доложено для защиты в качестве диссертации по окончании аспирантуры в I Ленинградском Медицинском Институте 28 декабря 1929 года.

ной стенки для туберкулезных бацилл и заражения через кишечник. Подобные сомнения тесно связаны с открытием Calmette'a предохранительных против туберкулеза прививок культурами *BCG*. Но кроме того и среди авторов, бесспорно признающих проницаемость кишечной стенки для туберкулезных палочек, неразрешенным остается вопрос, какими путями — кровеносными или лимфатическими — проникшая через кишечник палочка распространяется по организму, какие изменения претерпевает она на своем пути и где первая ее локализация. В то время как для целого ряда инфекций проникновение через кишечник вполне доказано, существуют еще патогенные и непатогенные микроорганизмы, судьба которых в кишечнике не вполне освещена.

По вопросу о проницаемости кишечника для микроорганизмов мы встречаем в литературе весьма разноречивые указания: одни авторы отмечают проницаемость для микроорганизмов даже неповрежденной стенки кишечника, другие, наоборот, указывают на то, что стойкие нарушения слизистого покрова (десквамация эпителия, ульцерация и т. д.) не сопровождаются проникновением микробов в толщу кишечной стенки и в ткани организма. Эти разногласия объясняются, с одной стороны, разницей в методике применяемой для разрешения поставленных целей, с другой стороны — разнообразием объектов исследования (лабораторные животные, патогенные и непатогенные микроорганизмы и т. д.). Не без влияния на результаты выводов остаются и те научные требования, которые авторы предъявляют к своим опытам. Одни из исследователей ограничивались для своих выводов результатами бактериоскопического исследования, другие же строили свои положения на основании полного гистологического и бактериологического исследования.

Различные условия экспериментов и различные требования, предъявляемые к этим экспериментам, являются лучшим объяснением тех противоречий, которыми так богата литература о проницаемости кишечной стенки для бактерий.

Мы не будем приводить здесь многочисленные эксперименты, остановимся лишь на некоторых из них, имеющих непосредственное отношение к нашим опытам.

Одними из первых авторов, пытавшихся разрешить вопрос о проницаемости кишечной стенки вообще, являются Ribbert, Bizzozero, Manfredi, Клеман-Васильева и др. Эти авторы постоянно находили в толще фолликулов кишечной стенки в области *apendix*'а животных массу микробов. Эти микробы, несколько изменившие свою форму, рассматривались авторами за микробов кишечника; попытки получить их культуру привели к отрицательным результатам. Названные авторы приходят к выводу о проницаемости для микробов совершенно нормальной кишечной стенки.

Совершенно другой точки зрения придерживаются Zahn, Fodor, Meissner, Hauser и др. Эти авторы нашли, что стерильно извлеченные из организма кровь и тканевые соки никогда не содержат бактерий, и объясняют это совершенной непроницаемостью для бактерий эпителиального слоя кишечника.

Выводы Baumgarten'a являются связующим и примиряющим звеном между двумя этими группами; он, признавая попадание бактерий в фолликулы при всасывании пищи в кишечнике, указывает, что эти бактерии очень быстро гибнут в толще фолликулов и стерильность тканей и соков поэтому никогда не нарушаются. Приведенные опыты, как основанные только на микроскопических находках, грешат в известной степени своей точностью. В работах позднейших исследователей мы видим применение более сложной методики, позволяющей с большей определенностью

высказаться за проникновение того или иного непатогенного микроба через неповрежденную стенку кишечника. Rogozinski, Wrzosek, Ficker и др. кормили собак известное число дней (3—5) обыкновенным кормом, к которому примешивалось значительное количество от 300 до 500 $см^3$ бульонных культур пигментных микробов, редко встречающихся в воздухе. Введенные таким способом микробы авторы находили в легком, печени, селезенке, мезентериальных и бронхиальных лимфатических железах и других тканях животных, эпителиальный слой кишечника которых был совершенно нормальным. Эти эксперименты с несомненностью доказывают проницаемость неповрежденной кишечной стенки для сапрофитов.

Desoubry и Porcher, Neisser, Opitz, Wurtz и др. поставили своею целью выяснить пути, которыми сапрофиты распространяются из кишечника по организму, и изучить те изменения, которые они при этом претерпевают. Desoubry и Porcher извлекали сок из лимфатического коллектора как голодных, так и накормленных различной пищей собак. В лимфе собак, получивших с пищею много жира, а также и у голодной собаки были обнаружены микробы, в то время как лимфа собаки, получившей обыкновенную пищу, микробов не содержала. Эти же авторы параллельно с исследованием лимфы делали посевы крови и из *art. carotis*, *v. Jugularis*, правого сердца, и получили те же результаты. Из этого следует, что бактерии при физиологических условиях могут проникать в млечные пути, в правое сердце, в легкие, задерживаясь в капиллярах малого круга кровообращения.

Neisser, Opitz, Wurtz, Wrzosek, проверяя указанные опыты, получили другие результаты; они не обнаружили микробов ни в млечном соке, взятом из грудного протока, ни в мезентериальных железах (Opitz), ни в крови (Wrzosek) и пришли к совершенно противоположным выводам: при нормальных условиях проникновения бактерий из просвета кишечника не существует.

Другое дело там, где имеется нарушение целости эпителиального покрова и более тесный контакт между содержимым кишечника и омывающими его кровеносными и лимфатическими сосудами. Здесь, казалось бы, проникновение микробов вполне гарантировано через дефект кишечной стенки, но, просматривая экспериментальные работы авторов, изучавших проходимость изъязвленной кишечной стенки для микробов, наталкиваемся также на ряд противоречий, подчас и необъяснимых.

Одним из первых исследований в этом направлении является работа Вредена, который вводил в просвет толстой кишки горячую воду, кротоновое масло или просто механически повреждал слизистую оболочку и исследовал микрофлору мочевого пузыря. Автор находил в мочевом пузыре различных обитателей кишечника, а также и тех микробов, которых он вводил в просвет прямой кишки при нарушении целости ее покрова.

В врачебной практике далеко нередки случаи циститов и пиелитов, обусловленных микроорганизмами кишечного происхождения (*B. coli*, *B. typhus*, *proteus* и т. д.), сплошь и рядом попадающих сюда через стенку кишечника, питание которой часто нарушается всякого рода запорами, особенно длительными при гипертрофии простаты и др.

Posner, *Lewin*, *Cohn* и др. отмечают распространение микробов кишечной группы у животных после закрытия у них *anus*'а и уретры. Опыты с искусственным получением воспалительных изменений в кишечнике различных животных, отравляемых мышьяковистой кислотой (Wurtz), кантаридином и эметином (Beco) алкоголем (Hydeloo), показали, что еще при жизни животных бактерии могут проникать через воспаленную слизистую кишечника в полость брюшины и корешки воротной вены.

Neisser же, повреждая слизистую кишек прибавлением к корму мелких кусочков стекла, кротонового масла, фтористого натра, в большинстве случаев находил внутренние органы вполне стерильными. Waterhouse в опытах с перевязкой толстых и тонких кишек у животных пришел к выводу, что кишечная стенка непроницаема для бактерий до тех пор, пока она не омертвела. Назаров, исследуя кровь сонной артерии у кроликов в различные сроки (24, 48, 60 часов), при непроходимости кишечника, полученной наложением коллодийных повязок на *anus* и уретру, пришел к выводу, что „не только гиперемия не оказывает существенного влияния на проходимость кишечной стенки для бактерий, но и значительные нарушения эпителиального покрова кишек не ведут к переходу бактерий в кровь. Кишечная стенка, по мнению некоторых авторов, является более доступной патогенным микроорганизмам, чем сапрофитам; быстро наступающее расширение кровеносных и лимфатических сосудов, участие лейкоцитов и лимфоцитов, разрушение кровеносных капилляров и полный контакт их с лимфатическими щелями способствуют продвижению микробов внутрь организма. По мнению Назарова, здесь происходит то же, что наблюдается в опытах с искусственным ущемлением кишечной стенки; при посредстве мелких кровоизлияний происходит проникновение в кровяное русло более вирулентных бактерий. Так, Cantacuzene вводя морским свинкам *per os* большие количества убитых сапных бацилл, наблюдал гибель животных через 10—17 часов при резкой гиперемии кишечника и увеличении пейеровых бляшек и мезентериальных лимфатических желез. Бактерии можно найти между эпителиальными клетками и в расширенных лимфатических сосудах под слизистой, а также в лимфатических и кровеносных сосудах. Точно таким же путем распространяются из кишечника и сибиреязвенные бациллы, как это показал Никольский экспериментально на животных. Чумные микробы, попавшие в кишечник, достигают большого круга кровообращения чаще всего лимфатическими путями; в некоторых случаях проникновение их в кровь может наступить и раньше при разрушении микробными токсинами кишечных капилляров.

Резюмируя результаты тех немногочисленных экспериментов, которые мы привели для знакомства с учением о проницаемости кишечной стенки для бактерий, необходимо все же признать проницаемость кишечника разрешенной в положительном смысле. Способность проникать через стенку кишечника нельзя рассматривать как свойство, присущее тому или иному микроорганизму; точно так же нельзя видеть в этом что-либо постоянное для того или иного вида животного. Проницаемость кишечной стенки обусловливается сложным взаимодействием макро- и микроорганизма в условиях вечно изменяющейся среды. Этот феномен несомненно нельзя рассматривать во всех случаях как простое проскальзывание микробов через поврежденный или неповрежденный эпителиальный покров; несомненно, кишечный эпителий является живой преградой, функциональная сила которой колеблется в зависимости от массы факторов экзогенного и эндогенного характера. Рядом экспериментальных исследований на кошках, собаках и других лабораторных животных установлена связь проницаемости кишечной стенки с возрастом животного, его питанием и рядом физических и химических воздействий. Проницаемость резко меняется при сильных охлаждениях организма, особенно при замерзании. Слизистая кишечника новорожденных животных, животных, долго голодавших, равно как и получавших обильное количество жирной пищи, очень легко пропускает микробов. Введение некоторых химических веществ: опий (Oppel), хлорал-гидрата (Simonsini), лейко- и лимфотоксической сыворотки (Назаров) у экспериментальных животных усиливает проницаемость

кишечной стенки для микробов. Авторы, изучавшие эти воздействия, объясняют усиление проницаемости слизистой кишечника понижением защитных сил организма вообще и фагоцитарной способности лейкоцитов в частности. Физиологические условия продвижения кишечной массы вдоль пищеварительной трубки, перистальтические и антиперистальтические и всякого рода другие движения кишек, тесное соприкосновение с ворсинками, влияние кишечных и желудочных соков создают настолько сложный процесс кишечного пищеварения, где тесно переплетаются все эти факторы, и так сильно влияют один на другого и все вместе на проницаемость кишечной стенки вообще, что изучать один какой-нибудь из этих факторов и невозможно и нецелесообразно. Поэтому-то мы и не останавливаемся более подробно на каждом в отдельности из многочисленных экспериментов этого порядка.

Что касается суждения о дальнейших путях следования проникших через стенку кишечника микробов, то здесь всякий раз необходимо учитывать условия проникновения микробов через эпителиальный слой кишечника. В тех случаях когда слизистая кишечника не повреждена, микробы, абсорбированные кишечником вместе с пищевыми веществами, обнаруживаются в лимфатических фолликулах пейеровых бляшек и просвете лимфатических путей. Дальнейший этап микроорганизмов — грудной проток и малый круг кровообращения. Часть микробов при этом несомненно разрушается под влиянием соков лимфатических желез и фагоцитарной деятельности лейкоцитов.

Там, где проникновению бактерий способствует нарушение целости эпителиального покрова, дальнейшие пути микробов определяются степенью этих нарушений. Легкие повреждения, открывающие только вход микробам в лимфатические щели подслизистой, приводят их в дальнейшем тоже в грудной поток и малый круг кровообращения. В тех случаях, где имеются значительные нарушения эпителиального покрова, где наряду с этим можно видеть разрушение капиллярной сети и уже имеется сообщение кровеносных сосудов с лимфатическими, попадание, и даже очень быстрое, микроорганизмов в кровь обеспечено. Тяжелые поражения кишечного эпителия, сопровождающиеся глубокими нарушениями тканевого питания, иногда с некротическими изменениями в толще кишечной стенки, ведут к очень быстрому проникновению бактерий в перитонеальную жидкость и кровеносные сосуды, а из этих последних — в общий круг кровообращения.

Путь патогенных микроорганизмов — сапа, сибирской язвы, чумы, как мы уже упоминали, представляется более отчетливым. В условиях эксперимента характерными для всех этих инфекций являются: воспалительная реакция, выраженная в той или иной степени, изменение кровоснабжения слизистой и определенная инъекция лимфатических путей микробами.

Из патогенных микроорганизмов для экспериментального изучения инфекционных путей наиболее пригодной является туберкулезная палочка, которая в силу своих морфологических и биологических особенностей (кислотоупорность и особая вирулентность для морских свинок) легко обнаруживается в исследуемом материале. Своеобразные патолого-гистологические изменения в тканях и органах, характерные для туберкулезной палочки, служат весьма ценным материалом к суждению о путях туберкулезной инфекции.

В истории туберкулеза мы имеем массу доказательств проникновения коховской палочки через поврежденную и неповрежденную стенку кишечника. Эти доказательства складываются из многочисленных клинических наблюдений, патолого-гистологических исследований и массы разно-

образных опытов на животных. Еще за несколько лет до открытия Koch'ом туберкулезной палочки Klebs утверждал инфекционную природу туберкулеза и рассматривал кишечный туберкулез как следствие заглатывания туберкулезной мокроты. Туберкулез кишечника, не так характерный своими клиническими проявлениями, служит весьма ярким подтверждением кишечного пути туберкулезной инфекции своими патолого-гистологическими изменениями. Туберкулезное поражение кишечника — не такое уже редкое заболевание, как это казалось авторам прошлого столетия. Rokitansky, Klebs, Spengler, Koch и др. считали туберкулез кишечника довольно редким заболеванием. Более поздние авторы на основании того же секционного материала говорят об относительной частоте абдоминального туберкулеза. Большинством исследователей отмечается нестойкость процента заболеваний кишечным туберкулезом вообще. Эти колебания тесно связаны с условиями жизни города и деревни, различных стран и народностей и зависят от уровня санитарного благосостояния, совершенства гигиены питания и ряда других факторов.

Если теперь первичный туберкулез кишечника не вызывает ни у кого сомнения, то еще сравнительно недалеко то время, когда все, или почти все его случаи объясняли ранее существовавшим туберкулезным процессом в легких или других органах. Процент вторичного туберкулеза в это время исчислялся равным 65—70%, тогда как первичный считался исключительной редкостью. Главным препятствием в диференциации первичного и вторичного туберкулеза кишечника даже на основании патолого-гистологического исследования было разнообразие как форм и стадий последнего, так и тех требований, которые предъявлялись патолого-анатомами к кишечному туберкулезу. Conheim считал необходим для первичного кишечного туберкулеза наличие особого рода специфических изменений на месте проникновения вируса в стенки кишечника. Baumgarten также не допускал возможности беспрепятственного перехода через стенку кишечника туберкулезной палочки, ссылаясь на опыты с заражением животных посредством кормления инфицированной пищей. Одновременно с этим Baginsky, Hof, Ribbert и др. утверждают возможность проникновения туберкулезных палочек и через неповрежденную слизистую без следа на месте внедрения, рассматривая туберкулезные изменения в мезентериальных лимфатических железах как первичное поражение. Baumgarten, не признавая первичный туберкулез мезентериальных лимфатических желез следствием проникновения бактерий из кишечника, выдвигает довольно оригинальную, но встретившую массу критических заметок теорию внутриутробного заражения лимфатических желез кишечника. Отсутствие изменений на месте проникновения туберкулезных палочек очень долгое время служило препятствием к признанию проницаемости нормальной стенки кишечника для этой инфекции и поддерживало учение о заражении мезентериальных лимфатических желез гематогенным или ретроградным лимфогенным путями из очагов в легких и других органах (Wesener, Buttersack, Tandeloo и др.). Значительно позднее рядом исследований на большом секционном материале была доказана возможность проникновения туберкулезной палочки через неповрежденную слизистую кишечника без каких-либо следов на месте внедрения и этими же исследованиями был намечен дальнейший путь туберкулезной инфекции из кишечника.

Изучение патолого-гистологических особенностей туберкулезных поражений в различных органах, проделанное многочисленными исследователями [Wirchow, Klebs и др. (кишечник), Rindfleisch и Grosser (легкие), Павловский (суставы), Tandeloo (почки) и мн. др.], показали, что туберкулезная инфекция во всех тканях и органах распространяется

лимфатическими путями. И только значительно позднее, при резких нарушениях кровеносных путей, путь палочки определяется этими последними. Крайне убедительными для лимфогенного распространения туберкулеза из кишечника являются случаи туберкулезного поражения всего лимфатического тракта как мезентериальных желез, так и грудного протока (Ponfick). Туберкулезные изменения здесь дают возможность проследить путь палочки от начала (кишечная стенка) до конца (легкие). Как бы ни были демонстративны подобные случаи для энтерального заражения туберкулезом, ряд авторов готов видеть и здесь вторичное проявление гематогенно проникшей в мезентериальные железы палочки. Окончательное разрешение таких сомнений может быть достигнуто экспериментальными исследованиями на животных. Klebs и Gerlach кормлением морских свинок инфицированным материалом от больных людей и животных получили изменения, вполне сходные с туберкулезными поражениями кишечника у человека.

Choweau, Bollinger, Wesener и ряд других исследователей с несомненностью доказали возможность заражения туберкулезом пищеварительным путем, получив при введении в кишечник инфицированного материала, типичные туберкулезные изменения в мезентериальных и бронхиальных лимфатических железах лабораторных животных. После открытия Koch'ом туберкулезной палочки опыты энтерального заражения туберкулезом получили подтверждение в том, что введение чистых культур палочки в кишечник приводило к таким же результатам, как и кормление патологическим материалом. Сам же Koch кишечному заражению придавал очень малое значение. Ярым противником Koch'а является Behring, смелые взгляды которого послужили толчком к ряду исследований, направленных к выяснению деталей энтерального заражения туберкулезом. Behring в противоположность Koch'у уделяет мало внимания первичному заражению со стороны легких и, считая не вполне убедительными доводы защитников ингаляционной теории, всю тяжесть в этиологии туберкулеза вообще приписывает кишечному заражению. Среди ворот туберкулезной инфекции Behring ставит кишечник на первое место: слизистую и мезентериальные железы считает первыми этапами туберкулезной инфекции, вообще, достигающей тем или иным путем легких. Заболевание легких — легочную чахотку — он рассматривает как одну из более поздних стадий процесса, начало которого лежит в интестинальном туберкулезе детского возраста. Свою теорию Behring строит на основании экспериментов на животных с туберкулезным и сибиреязвенным вирусом. И теперь, когда накопился громадный материал, некоторые моменты учения Behring'а получили экспериментальное и клиническое подтверждение; вся же гипотеза в целом страдает заметной односторонностью. Отстаивая почти исключительно кишечное заражение, Behring впадает в такую же крайность, как и Koch, для которого энтеральное заражение туберкулезом является редкостью.

В настоящее время мы имеем бесконечное количество опытов, проделанных в различных странах, где с несомненностью доказывается возможность заражения туберкулезом самых разнообразных животных, птиц, черепах при кормлении их соответствующими штаммами туберкулезных культур. Так кормлением удалось заразить морских свинок (Weleminsky, Bartel и др.); кроликов (Straus, Weber, Botinger); собак (Toppeiher, Mosler); кошек (Nocard); овец (Damman); коз (Moeller, Calmette, Guerin); свиней (Choweau, Koch и др.); кур (Courmont); голубей (Bollinger); попугаев (M. Koch и L. Rabinowitsch) и т. д., подробности см. Стериопуло. Но все же несмотря на многочисленные и однообразные результаты, опыты с кормлением для некоторых авторов

кажутся не убедительными; изменения в кишечнике они считают вторичными, первичной же—легочную инфекцию, происшедшую вследствие вдыхания инфекционного материала в момент кормления.

Nicolas и Descos воспользовались методикой Nocard'a, Desoubry и Percher и кормили собак инфицированной жирной пищей. Спустя 3—3½ часа у убитых животных исследовался на туберкулезную палочку лимфатический сок из желудочной цистерны. Авторам удалось найти туберкулезные палочки в хилюсе грудного протока и прививкою 5—10 *см*³ последней заразить морских свинок. Boffinger и Weller, проверяя работы Nicolas и Descos, не могли обнаружить туберкулезных палочек, и весьма ценные наблюдения Nicolas и Descos остались без подтверждения. Позднее опыты Rowenelis, Behring'a, L. Rabinowitsch показали, что не только лимфа в разгар пищеварения, но и кровь сердца содержит туберкулезные палочки и инфекциозна для лабораторных животных.

В лице Bunge, Calmette'a, Guerin'a, Waller и их сотрудников мы встречаем больших сторонников энтерального заражения туберкулезом. Многочисленные исследования, произведенные этими авторами на различных животных, главным образом на рогатом скоте, подтвердили проницаемость кишечной стенки для туберкулезной палочки.

Callmette и Guerin в своих опытах вводили в молочную железу рогатого скота различные разновидности туберкулезных и других непатогенных палочек, спустя известное время авторы заставляли новорожденных телят питаться молоком из таких желез. Убивая через различные промежутки времени телят, авторы получили на секции весьма интересные результаты: у телят, кормившихся молоком коров, зараженных бычьим типом бацилл, болезненные поражения локализировались в мезентериальных лимфатических железах, отличались быстрым казеозным перерождением и распространением на легкие.

У телят, получавших молоко от коров, инъицированных человеческим типом бацилл, изменения в мезентериальных железах носили более доброкачественный характер и отличались большей склонностью к выздоровлению. Телята, кормившиеся молоком коров, инфицированных непатогенными кислотоупорными палочками (тимофеевой травы), не дали вообще никаких изменений. Эти же авторы всегда получали положительные результаты при кормлении морских свинок туберкулезными палочками, хорошо эмульгированными в яичном желтке или бычьей желчи. M. German и Griffitt позднее этой методикой очень легко получали заражение морских свинок и, убивая их в различные промежутки времени, могли убедиться в лимфогенном пути к легким прошедшей через кишечную стенку туберкулезной палочки. Сюда же можно отнести наблюдения над фильтратами туберкулезных культур и патологических продуктов больных, где туберкулезный ультравирус при введении *per os* экспериментальным животным вызывает весьма яркие клинические проявления туберкулеза.

Опыты Arloing и Dufourt на морских свинках с кормлением последних (неоднократно, по 4—8 *см*³) фильтратом туберкулезных культур показали, что заражение туберкулезом здесь хотя и получается, но значительно уступает таковому же при подкожном введении фильтрата. В другом своем исследовании, проделанном на птицах с кормлением их фильтратами культур птичьего туберкулеза, авторы приходят к обратному выводу, отмечая, что peroral'ное введение дает более яркие проявления, чем подкожное введение. M. Popper и Railianii инъекцией 30 *см*² фильтратов мокроты туберкулезных больных непосредственно в желудок (зонд) свинкам получили отчетливые клинические изменения, под-

тверждаемые не только аллергическими реакциями, но и бактериологическими исследованиями.

Приведенными авторами, понятно, не исчерпывается тот многочисленный ряд экспериментаторов, мнения которых также могли бы служить подтверждением проницаемости кишечника для туберкулезной палочки. Однако за последние годы в связи с peroral'ными предохранительными прививками против туберкулеза снова начинает оспариваться проходимость кишечной стенки для туберкулезных бацилл. Многообещающее учение Calmette'a о предохранительной вакцинации BCG послужило толчком к многочисленным исследованиям и заставило пересмотреть многие из старых истин в учении о туберкулезе. Среди этих истин подверглась критическому пересмотру и проницаемость кишечной стенки для туберкулезной палочки как основной пункт главного метода Calmette'овских прививок. Идея Calmette'a как и всякое новое и смелое учение наряду с восторженными последователями встретила известное число лиц, сомневающихся не только в деталях, но и в основных ее принципах. Мы не будем останавливаться на теоретических и практических обоснованиях этого учения; воспользуемся лишь изложением тех возражений, которые направлены против ценности peroral'ной вакцинации и более близко подходят к теме нашего исследования. Еще в 1927 г. на XII съезде немецких микробиологов в Вене Kolle высказывает сомнение по поводу целесообразности вакцинации *per os*. Затем ряд исследователей Chiari, Nobel, Sola и др., отмечая возможность „приставания" как туберкулезных вирулентных бацилл, так и бацилл Calmette—Guerin'овского штамма, указывают, что подобное введение не сопровождается развитием специфических изменений и вряд ли peroral'ная вакцинация может иметь успех, так как бациллы в большинстве случаев без воздействия на вакцинируемого выводятся обратно.

Коршун в своей критической оценке Calmette'овских прививок на заседании Общества любителей естествонания, антропологии и этнографии в Москве 8/I 1929 г., ссылаясь на Kolle, Pirquet'a и др., также сомневается в ценности peroral'ной вакцинации *BCG*.

Все приведенные сообщения отличаются значительным субъективизмом и носят предположительный характер. В работах перечисленных авторов мы совершенно не видим указаний, что их выводы основаны на клинических наблюдениях или специальных экспериментах на животных. Сомнения этих авторов исходят из того, что в испражнениях вакционированных детей нередко обнаруживаются кислотоупорные палочки. Но эти находки, как бы они ни были многочисленны, не могут говорить об абсолютно полном выведении палочек испражнениями; нужна более тщательная и специальная методика, чтобы доказать последнее.

В настоящее время во всех странах света производится предохранительная Calmette'овская вакцинация; в некоторых государствах очень широко, как массовые прививки, в других — с большей осторожностью в виде пробных опытов. Теперь в результате многочисленных наблюдений мы имеем ценное подтверждение иммуно-биологического гистологического и экспериментального характера о проницаемости кишечной стенки для *BCG*. Положительные туберкулиновые реакции у вакционированных *per os* детей и экспериментальных животных, отмечаемые Valtis, Saenz, Satake-Kiyoschi, Lange и мн. др., могут служить показателем проникновения палочек в организм и тех изменений иммуно-биологического характера, которые возникают в результате их паразитирования.

Сюда же можно отнести наблюдения Bouschman'a над оседанием эритроцитов у свинок, вакцинированных *per os BCG* эти наблюдения позволили автору высказаться за проходимость *BCG* через стенки кишеч-

ника. Не менее ценные подтверждения проходимости *BCG* через слизистую кишечника приводится рядом авторов, исследовавших мезентериальные лимфатические железы, кишечную стенку и др. органы детей вакционированных *BCG* и погибших от интеркурентных заболеваний. Мы отметим здесь лишь некоторые и наиболее яркие из этих наблюдений. Cuicca Frovicke и Vither в мизентериальных железах погибшего от истощения вследствии конгенитального люэса $2^1/_2$-месячного ребенка наряду со специфическими изменениями в стадии обратного развития нашли типичные кислотоупорные палочки.

Gorid и Deborge на вскрытии ребенка, погибшего на пятый день после вакцинации (атрепсия и желтуха), обнаружили кислотоупорные бациллы в ткани костного мозга. Zeyland и Piasecka—Zeyland также обнаружили на секции трех погибших от интеркурентной инфекции вакцинированных *BCG* детей кислотоупорные палочки Calmette—Guerin'a, нисколько не изменившие своих биологических свойств, несмотря на 75-дневное пребывание в человеческом организме. Как бы ни были убедительны приведенные выше случаи, они все же не могут считаться исчерпывающими и требуют более детальных экспериментов, таких, которые бы не только разрешили вопрос о проницаемости палочки в организм, но и установили те пути, какими она достигла последнего. К сожалению, таких экспериментов мы еще не имеем и проницаемость кишечной стенки для *BCG* доказывается совокупностью клинических, иммуно-биологических и гистологических наблюдений над вакционированными.

Перед изложением различных теорий и взглядов на механизм проникновения туберкулезной палочки необходимо указать на ряд факторов, предрасполагающих к этому проникновению. Если признается вполне возможным проникновение туберкулезной палочки через неповрежденную слизистую кишечника, то последнее несомненно облегчается при нарушении целости эпителиального покрова. Довольно часто встречающиеся и весьма разнообразные по своим клиническим проявлениям кишечные заболевания, сопровождающиеся сплошь и рядом нарушением эпителиальной стенки, начиная от легкой десквамации до настоящего некроза кишечной стенки, с несомненностью должны рассматриваться как факторы, облегчающие проходимость кишечника для туберкулезной палочки. Различного рода ослабления секреции желудка и кишечника, всякого рода ахилии также могут способствовать инфекции кишечной и желудочной стенки туберкулезом (Severin).

Вялость кишечника и медленное продвижение нередко инфицированной пищевой кашицы, наряду со всякого рода стазами и запорами также могут обусловливать проходимость кишечника для палочки Koch'a. В ряде экспериментальных исследований и клинических наблюдений различных авторов мы находим веские подтверждения последнему (Sames, Taylor, Posner, Cohn и др.).

Патологические состояния вегетативной нервной системы, повышенная или пониженная ее возбудимость может, как это видно из исследований Sterling—Okunewsk'ого, влиять на заражаемость туберкулезом в условиях эксперимента. Очень большое значение приписывается особенностям кишечника грудного возраста при заражении туберкулезом. Все статистики детского туберкулеза уделяют первое место кишечным его формам. Главную причину подобного явления многочисленные исследователи с давних пор видят в анатомических особенностях кишечного покрова, а отнюдь не в малой резистентности и слабо развитых защитных приспособлениях детского возраста.

Weigert еще до открытия туберкулезной палочки указал, что туберкулезный вирус у детей проникает в лимфатические железы гораздо

легче, чем у взрослых. Cohnheim, Cornet и др. в доказательство большей проницаемости кишечной стенки у детей указывает на преобладающее поражение мезентериальных лимфатических желез при вполне здоровой слизистой детского кишечника; тогда как у взрослых встречаются язвенные процессы в стенке самой кишки с соответствующими поражениями в мезентериальных лимфатических железах.

Disse, Calmette, Behring, Kalinowitsch и др. придают большое значение для проникновения туберкулезной инфекции через кишечник условиям непрерывности слизистого покрова последнего, которые появляются значительно позднее того, когда заражение туберкулезом могло произойти. Наряду с особенностями строения детского организма наибольшей ранимости и наименьшей резистентности его вообще на частоту кишечного заражения оказывает влияние окружающая среда, условия детского питания, уровень санитарных и гигиенических навыков и т. д.

Существенную роль в эпидемиологии детского туберкулеза играет молоко, как единственный и исключительный продукт питания детей с самого раннего их возраста. Инфицированное молоко матерей и кормилиц, молоко от туберкулезных коров—вот доминирующие факторы распространения детского туберкулеза. Если нет достаточно убедительных оснований, дающих нам право судить о значении женского молока в эпидемиологии кишечного и вообще детского туберкулеза, то инфекциозность молока туберкулезных коров вполне доказана.

Что касается заразительности молока от туберкулезных животных, то многочисленные наблюдения клинического и экспериментального характера дают право говорить о значительной частоте этого фактора в этиологии детского туберкулеза. Инфекциозность коровьего молока стоит в прямом соотношении с заболеванием крупного рогатого скота туберкулезом, процент которого весьма широко колеблется в различных странах. Разнообразие цифр туберкулеза рогатого скота в значительной степени зависит как от контингента обследованных животных — крупные или мелкие стада, местные или привозные, так и от методики исследования, которое вариирует в руках различных авторов. Во всяком случае минимальные цифры туберкулеза рогатого скота мы имеем у Roecke (6—7%) и максимальные у Blumenberg'a (47%). По данным В. Н. Матвеева 32% туберкулеза рогатого скота является средним для 12 европейских государств. Большие стада дают значительно больший процент туберкулезных заболеваний (Bolinger) сравнительно с малочисленными или отдельными коровами крестьянского хозяйства. Deich почти на 5000 рогатого скота в Саксонии нашел около 13% больных открытым туберкулезом; наблюдения на материале боен также дают значительный процент туберкулезных коров до 23% по Klimmer'y. Еще бо́льшие цифры получаются на основании туберкулинизации рогатого скота, где процент туберкулезных достигает 60—70% (Schulz, Vallert, Reinhardt и др.). По мнению Semmerfeld'a, 40% молочных коров больны туберкулезом. Но есть страны, например, некоторые штаты Америки, где процент туберкулезных животных очень низкий — всего 3%. Как видно, санитарные требования и строгий врачебный контроль обусловливают такое исключительно малое число туберкулезных животных.

Несомненно не все реагирующие на туберкулин животные выделяют палочки молоком, но все же имеется ряд исследований, которые заставляют с особой осторожностью относиться не только к молоку коров, больных открытым туберкулезом, но также и к молоку больных с латентными его формами (Mohler, Moussu и др.). L. Rabinowitsch, исследуя молоко 15 туберкулино-положительных коров, в 10 случаях обнаружила ви-

рулентные туберкулезные палочки, причем в 8 из них был латентный туберкулез и в 2 — открытые формы. Фильтрующиеся формы туберкулезных бацилл, неоднократно обнаруживаемые французскими исследователями в циркулирующей крови и различных органах человека и животных, особенно в генерализованных его формах, проливают свет на проникновение туберкулезного вируса через неповрежденную молочную железу в молоко.

Нельзя не придавать значения тем, правда, еще единичным наблюдениям над носительством туберкулезных бацилл у животных, которые приводят Knauer и Blume и др. Blume, исследуя бронхиальную слизь у 100 животных, признанных на вскрытии нетуберкулезными, обнаружил в 9 случаях кислотоупорные палочки, оказавшиеся туберкулезными. Находка туберкулезных бацилл в бронхиальной слизи не всегда может рассматриваться как бациллоносительство латентного туберкулеза; в бронхиальной слизи можно a priori предположить наличие туберкулезных палочек из окружающей среды. Это предположение отнюдь не умаляет эпидемиологического значения этих находок; помимо того, что уже здоровые носители туберкулезных палочек в гортани могут посредством кашля инфицировать окружающих, они сплошь и рядом инфицируют и молоко, зализывая соски и вымя.

По вопросу об инфекциозности самого молока нет еще определенного положения в науке. Наряду с сообщением некоторых авторов, не придающих большого значения туберкулезной палочке в молоке (Junach), мы встречаем парадоксальное сообщение, где туберкулезные палочки находились в молоке, разведенном в тысячу (Kölisch) и даже миллионы и биллионы раз (Ostertag). Как бы ни были разноречивы эти указания, эпидемиологическое значение молока, особенно в детском возрасте, доказано с несомненностью.

Инфекциозность молока колеблется в широких пределах под влиянием ряда факторов внешнего порядка — способов получения молока, условий его транспорта и, наконец, централизованной продаже молока, которые рассматриваются большинством авторов как моменты, обусловливающие инфицирование молока и способствующие распространению туберкулеза.

Молочные продукты — масло, творог, сыр и др. сплошь и рядом тоже содержат в себе туберкулезные палочки; по Ostermann'y, Cornet'y туберкулезные палочки встречаются в 10 — 12%; несколько меньше этот процент в сливочном масле (6%) и твороге (4%). Палочки здесь чаще всего бычьего типа и вполне вирулентны (Eber).

Не менее ценным подтверждением эпидемиологического значения молока и его продуктов служат результаты исследования типов туберкулезных культур, выделенных от больных, страдающих туберкулезом алиментарного аппарата. Hart и Rabinowitsch нашли в 83,5% кишечного туберкулеза возбудителем бычий тип туберкулезной палочки, Beitzke — в 50%; по данным английской туберкулезной комиссии туберкулез шейных желез в 87,3% обусловливается бычьим типом. Кроме молочных продуктов и мяса некоторое, хотя и небольшое, значение в распространении кишечного туберкулеза имеют яйца больных туберкулезом кур. Туберкулезные заболевания домашней птицы не так уже редки. Selter указывает, что туберкулез кур, по мнению различных авторов, колеблется от 14 до 50 и даже 75% в различных хозяйствах. Средняя заражаемость яиц Fitch и Lubbehusen определяют равным 1%. Во всяком случае туберкулез кишечника, вызванный птичьим типом туберкулезных бацилл, встречается, и эпидемиологическое значение продуктов птичьего хозяйства учитывать необходимо.

Туберкулез пищеварительного тракта обусловливается не только инфицированными продуктами от больных туберкулезом животных, но в значительной степени может зависеть от заглатывания вместе со слюной туберкулезных палочек, попавших в рот с пылинками воздуха при вдыхании. В тесном контакте маленьких детишек с домашними животными, кошками, собаками, телятами, сплошь и рядом болеющими туберкулезом, или загрязненными патологическими продуктами туберкулезных больных, можно найти объяснение нередким находкам наряду с typus humanus и typus bovinus в туберкулезных поражениях кишечника и шейных лимфатических желез.

Среда, в которую попадают туберкулезные бациллы в кишечник человека, консистенция и физико-химические свойства инфицированных туберкулезными палочками продуктов оказывают существенное влияние на проницаемость кишечной стенки. Густые массы трудно перевариваемых продуктов, быстро проталкивающихся через просвет кишечника, менее опасны для заражения. Туберкулезные палочки здесь быстрее выводятся из кишечника и проникновение их в толщу последнего, если и имеется, то крайне ограниченное. Другое дело, когда палочки попадают в кишечник в жидкой среде более гомогенной, не вызывающей резкой перистальтики кишечника; здесь палочки имеют много возможностей к проникновению в толщу кишечной стенки (Nicolas и Descos, Gerlach, Wilemin, Calmette, Guerin, Rabinowitsch).

Число бактерий и их вирулентность, так трудно поддающиеся учету в условиях естественного заражения, несомненно оказывают колоссальное влияние на заражение туберкулезом. Кишечный тракт в силу своих анатомических и физиологических особенностей, все же менее доступен внедряющейся туберкулезной палочке. Несмотря на его громадную всасывающую поверхность и тесное соприкосновение пищевой массы со стенками кишечника, все же нужно прибегать к очень большим дозам для того, чтобы в условиях эксперимента получить туберкулезные изменения после однократного энтерального введения вируса. Дыхательный путь при ингаляционном заражении требует значительно меньшее количество микробов; попавшая в легкие палочка редко выводится оттуда обратно. В кишечнике мы видим совершенно иную картину; главная масса инфекционного материала выводится здесь вместе с пищевой кашицей обратно. Работами последних лет доказано, что одна единственная палочка, введенная в дыхательные пути, в состоянии вызвать специфические туберкулезные изменения.

Далеко не так обстоит дело в условиях энтерального заражения. Экспериментальные исследования на различных животных показали, что инфицирующая доза туберкулезного вируса при кишечном введении весьма широко колеблется как у различных животных, так и у одного и того же вида животного в руках разных авторов. Для морских свинок мы имеем дозу от 0,1 — 10 *мг* и больше; для кролика — не менее 50 *мг*; для козы — 200 *мг* и т. д. На успех заражения при энтеральной инфекции туберкулезом существенное влияние оказывает не столько величина доз, сколько повторное введение инфицированного материала. Еще Choweau и Wesener обратили внимание на то, что повторное и обильное введение заразной туберкулезной пищи приводит к дессиминированным и ярким изменениям, тогда как однократное введение остается без последствия для тех же животных.

Исследованиями более позднего времени окончательно установлена зависимость кишечного заражения от частоты повторного введения заразного материала. При частых введениях туберкулезных палочек как показали опыты Reichenbach'a, Strassner'a и др. для заражения

экспериментальных животных энтеральным путем требуется гораздо меньшее количество бактерий, чем то, которое необходимо для заражения при однократном введении их. Подобное наблюдение находит себе объяснение опять-таки в условиях кишечного пищеварения, где частые и повторные введения инфекционного материала дают больше шансов на поглощение отдельных палочек слизистой кишечника, а дальнейший эффект зависит уже от степени их вирулентности.

Наряду с только-что приведенными обстоятельствами, способствующими проникновению туберкулезных палочек из кишечника, необходимо учитывать весьма сложную систему разнообразных приспособлений защитного характера, которою располагает организм в борьбе с инфекционными заболеваниями. Эта последняя наименее доступна нашему изучению; о ней мы имеем главным образом a priori'ное представление, хотя роль ее довольно ощутительна. Помимо чисто механических препятствий, обусловленных строением стенки кишечника, мы имеем в мезентериальных лимфатических железах с массою разветвляющихся и переплетающихся протоков настоящие фильтры и барьер на пути лимфогенно идущей инфекции.

Кроме этих пассивных препятствий имеется ряд активных приспособлений организма защитно-целлюлярного характера. Многочисленные лейкоциты, лимфоциты и клетки ретикуло-эндотелиальной системы наряду с неподвижными фагоцитирующими клетками (фиксированные макрофаги) проявляют весьма разнообразное, трудно учитываемое препятствие на пути внедряющейся инфекции. Бактерицидная сила лимфатических желез, вместе с таковою же отдельных клеточных элементов, ослабляюще действует на долго задерживающихся в ее петлях микроорганизмов, понижая не только их вирулентность, но и другие их биологические свойства.

Несмотря на все эти препятствия, палочка проникает, как это уже доказано, сквозь неповрежденную слизистую кишечника, но механизм ее проникновения и дальнейшие этапы ее следования не ясны еще и до сих пор. Ни одна из предложенных теорий не может претендовать на исчерпывающее освещение механизма проникновения туберкулезной палочки из кишечника. В механизме проникновения туберкулезных бактерий из кишечника лишь очень немногие авторы придают значение простому переносу пищевыми соками—хилюсом туберкулезных палочек из кишечного содержимого (Landois, Gerlach, Schlossman и др.). Гораздо больше сторонников имеет теория активного переноса палочек из просвета кишечника в лимфатические железы и ткани лейкоцитами. Koch может считаться основоположником этого направления; он, придавая очень малое значение энтеральному заражению туберкулезом, редкие случаи его объясняет тем, что эмигрирующие лейкоциты захватывают из кишечного содержимого палочки и переносят их в толщу кишечной стенки. Взгляды Koch'a нашли себе сочувствие у ряда исследователей, особенно у Calmette'a, где это учение выразилось в стройной гипотезе, довольно просто и красиво представляющей проникновение туберкулезных палочек из кишечника. Те же мигрирующие лейкоциты, свободно проходящие через эпителиальный покров кишечника, захватывают туберкулезные палочки и несут их в лимфатическую ткань, которою так богата кишечная стенка.

Из Пейеровых бляшек и мезентериальных лимфатических желез, подчиняясь току хилезной жидкости, странствующие лейкоциты со своей инфекционной ношей достигают легкого. Часть лейкоцитов задерживается здесь, некоторые проходят через легочный барьер в большой круг кровообращения, оседают в различных тканях и органах, а иногда снова дости-

гают малого круга кровообращения. Носительство туберкулезных палочек лейкоцитами может продолжаться довольно долгое время и зависит как от числа туберкулезных палочек и их вирулентности, так и от жизнеспособности лейкоцитов. При гибели лейкоцита как от возраста, так и от непосильной ноши или каких-либо других факторов, туберкулезные палочки освобождаются и начинается независимо от локализации развитие туберкулезного процесса. Легкие и мезентериальные лимфатические железы в силу своего анатомического строения и большой поверхности чаще других органов являются местом гибели лейкоцитов, а потому туберкулезные поражения скорее всего находим в этих органах.

В раннем детском возрасте первые 15 дней, по Calmette'у роль лейкоцитов выполняют также и плазматические клетки, обладающие сильно развитыми фагоцитарными свойствами. Эти клетки поглощают туберкулезные палочки из кишечника и, пройдя стенку последнего, разносятся лимфатическими и кровеносными сосудами по всему организму. Плазматическим клеткам, нагруженным *BCG*, Calmette приписывает колоссальное значение в предохранительных прививках с *BCG*; совершенно безвредные для клеток палочки циркулируют по всему организму, обусловливая иммунитет к туберкулезу. Это учение, еще недоказанное вполне самим Calmette'ом, гипотетично, и для своего полного признания требует экспериментальных подтверждений, более убедительных, чем простое предположение.

По вопросу о дальнейших путях проникшей через стенку кишечника туберкулезной палочки также существует несколько предположений. Более ранние экспериментаторы, равно как и некоторые клиницисты, указывают на лимфогенный путь туберкулезной палочки (Wesener, Cornet, Bertel, Доброклонский, Schlossmann и Engel, Nicolas и Descos, Calmette и др.). Эти авторы приписывают туберкулезной палочке тот же путь, что и пищевым веществам: микробы вместе с хилезной жидкостью проталкиваются до малого круга кровообращения, в петлях которого сплошь и рядом они задерживаются. Этим путем отнюдь не предрешается первичная локализация туберкулезных изменений в легком, они несомненно могут развиваться на протяжении всего лимфатического пути, особенно в мезентериальных железах, абсорбционная способность которых для взвешенных частиц, будь то минеральные красящие вещества или бактерии, давно установлена. Сторонниками чисто лимфогенного пути не исключается возможность попадания микробов в кровяное русло несколько раньше на уровне мезентериальных желез и даже стенки кишечника. Это осуществимо при условии непосредственной связи между кровеносными и лимфатическими путями, что часто наблюдается при казеозном распаде в мезентериальных железах и стенке кишечника, а также и при язвенных изменениях другого порядка.

Гематогенный путь проникшей через кишечную стенку туберкулезной палочки разделяется многими исследователями. Из более ранних авторов можно назвать Weigert'a, Baumgarten'a; из позднейших — Lopo Carvalho, Ferreira de Mira и др. Lopo Carvalho и Ferreira de Mira, интересуясь путями туберкулезной инфекции из кишечника и учитывая все возражения, сделанные предыдущим в этом направлении экспериментаторам, вводили собаке после лапаротомии в *duodenum* 3 $см^3$ эмульсии туберкулезных бацилл человеческого типа. Эмульсия приготовлялась из культур с плотной среды, в физиологическом растворе поваренной соли с содою; густота эмульсии не указана. Через 3 дня собака убивалась кровопусканием и пульпою трахеобронхиальных узлов, в которых не обнаружены микроскопически туберкулезные палочки, заряжались морские свинки, давшие позднее типичные туберку-

лезные поражения. Авторы делают вывод о проходимости кишечной стенки для туберкулезных бацилл и инфекции ими трахеобронхиальных лимфатических желез.

В дальнейших своих исследованиях, желая выяснить путь туберкулезной инфекции из кишечника, авторы по примеру некоторых исследователей объектом своего изучения взяли не туберкулезные палочки, а ряд красящих веществ (тушь, кармин). Эти вещества, введенные в просвет кишечника, обнаруживалась авторами в паренхиме легкого, трахеобронхиальных лимфатических железах, но никогда не были обнаружены в жидкости грудного протока. Отсюда авторы заключают, что красящие вещества, равно как и туберкулезная палочка, введенная в кишечник, достигают легкого и трахеобронхиальных лимфатических желез не лимфатическим, а кровеносным путем. В подтверждение этого приводят опыт другого порядка также на собаке, которой делалась перевязка *v. portae* за несколько часов до дуоденальной инъекции красящих веществ. Через час после инъекции животное убивалось; на вскрытии авторы не обнаружили никакого следа красящих веществ ни в легком, ни в трахеобронхиальных железах, ни в грудном протоке, тогда как спустя уже $^1/_4$ часа после инъекции красящие вещества были обнаружены в крови *v.v. duodenalis*.

В результате всех своих опытов авторы делают общий вывод как для красящих веществ, так и для туберкулезной палочки, что путь их следования из кишечника кровяной, а не лимфатический. Те же авторы, вводя собаке в двенадцатиперстную кишку раствор кармина, обнаружили частички красящего вещества в *v.v. duodenalis*, спустя $^1/_4$ часа после инъекции. В других своих опытах в связи с внутрисердечным заражением морских свинок культурами туберкулезных бацилл, авторы обнаружили обильную инфильтрацию лимфоидной ткани подслизистой *coecum*. Находя здесь аналогию с туберкулезом кишечника человека, чаще всего поражающего отрезок кишки, питаемый *v. mesentherica superior*, авторы склонны считать гематогенный путь туберкулеза более вероятным.

Мы умышленно подробнее остановились здесь на работах Lopo Carvalho и Ferreira de Mira, во-первых, потому, что они очень близко стоят к задаче нашего исследования, а во-вторых, требуют критических замечаний. Исследования этих авторов не отличаются ни новизной, ни безупречностью методики. Помимо того, что в работах Lopo Carvalho и Ferreira de Mira мы не видим указаний на дозу микробов и красящего вещества, нет также указаний какому животному — сытому или голодному — вводилась эмульсия. Все это имеет колоссальное значение и существенно влияет на проницаемость кишечной стенки для туберкулезной палочки. В первом своем сообщении весь вывод о проникновении туберкулезной палочки в трахеобронхиальные железы из *duodenum* авторы базируют на положительных результатах прививок этих желез морским свинкам; у авторов нет никаких указаний на те реакции, которые позволили бы устранить подозрение о туберкулезе оперированных собак. Туберкулезное поражение трахеобронхиальных желез собак — заболевание нередкое; часто палочки находятся в этих железах без резких видимых изменений; поэтому заражение здесь морских свинок могло быть вызвано вовсе не палочками duodenal'ного происхождения. Наконец, никак нельзя согласиться с выводами авторов о путях туберкулезной инфекции еще и потому, что опыт их был поставлен не с туберкулезными палочками, а с красящими веществами. Минеральная природа красящих веществ резко отличается от субстанции живых или мертвых туберкулезных бацилл, поэтому ни в коем случае недопустимо переносить результаты, полученные с краской, на туберкулезную палочку.

Итак, учение о путях туберкулезной палочки из кишечника требует для своего уточнения более объективных выводов и безупречных экспериментов. Мы уже и раньше отмечали, что самыми убедительными доказательствами тех или иных путей продвижения туберкулезной палочки из кишечника могли бы служить главным образом микроскопические наблюдения за введенными бациллами в различных отделах их пути. Методы прививок различного материала из предполагаемых путей палочки (мезентериальные и бронхиальные железы, кровь и т. д.) менее убедительны и в свою очередь требуют ряда контрольных опытов.

Желание уточнить некоторые пункты учения о путях туберкулезной инфекции из кишечника с одной стороны и выяснить проходимость кишечной стенки для *BCG* в условиях эксперимента, с другой, послужили исходными моментами нашего настоящего исследования, выполненного по предложению и под руководством П. П. Маслаковца. Мы полагали, что исследованием лимфатической жидкости, взятой непосредственно из грудного протока, из крови, из мезентериальных вен кишечника, мы сможем разрешить вопрос, какими путями достигают кровяного русла палочки из кишечника. Предварительными опытами на различных лабораторных животных мы нашли, что наиболее подходящими для подобных исследований являются собаки, позволяющие еще при жизни брать как кровь, так и лимфу непосредственно из указанных пунктов.

Взятые в опыт собаки были разных пород и разного возраста, от нескольких месяцев до 4—5 лет. Собаки несколько дней (7—10) выдерживались в лаборатории с тем, чтобы сделать их наиболее ручными и присмотреться к их здоровью.

В клинике туберкулеза собак решающими моментами являются два пункта: 1) нахождение туберкулезных палочек в патологических отделениях больных собак и 2) специфические изменения в тех или других органах на основании секционных исследований. Первое из этих положений хотя и убедительно, но крайне редко осуществляется в клинике туберкулеза собак: мокрота очень мало доступна исследованию, ее почти невозможно получить; гной открытых язв дает положительные результаты, но ни одна из наших собак не имела никаких кожных поражений. По внешнему виду собаки казались вполне здоровыми, хорошо ели и чувствовали себя удовлетворительно. Специальных исследований на туберкулезное их заболевание, равно как и туберкулинизацию собак мы не производили потому, что все методы клинического обследования, равно как и туберкулинизация, не дают точного представления о туберкулезе собак. На вскрытии же после опыта мы ни разу не могли установить каких-либо изменений как в лимфатических железах различных участков тела, так и в паренхиматозных органах. Одна единственная собака имела несколько язв на стенке кишечника в верхних отделах тонких кишек, без каких-либо особых изменений в мезентериальных железах этого участка. Результаты опыта с этой собакой нами не были приняты в расчет из-за этих изъязвлений в кишечнике, нарушающих, как нам казалось, чистоту опыта.

Методика введения инфекционного материала во всех случаях одна и та же; все собаки получали микробный материал натощак, 10—12 часов спустя после последнего приема пищи.

Инфицированный корм собаки принимали всегда охотно, съедая его полностью. Кормление во всех случаях было однократное. Спустя 2—3 часа после приема пищи все собаки, за исключением двух, получали от 7 до 9 $см^3$ 1% раствора солянокислого морфия. К морфию мы вынуждены были прибегать из-за тех затруднений, которые представляют собаки, особенно большие, при наркозе. Трудность помещения на операционный стол, большие препятствия со стороны собаки при фиксации головы и наложении маски оправдывают, хотя и не совсем, желательное применение морфия. Возбуждение собак, не получавших морфий при первых порциях хлороформно-эфирного наркоза, иногда разрушает все казалось бы прочные приспособления; собаки убегают с операционного стола — это последнее затягивает операцию: оптимум проникновения бацилл из кишечника не улавливается и результаты опыта страдают в своей объективности.

Все эти неприятные моменты устраняются морфием; собаки совершенно беспрепятственно помещаются на стол, быстро засыпают под наркозом, к тому же последнего

на операционное время идет значительно меньше. Спустя 20—30 минут после подкожного введения морфия собака рвотою извергает из желудка различное количество полученной пищи, становится малоподвижной и вялой и уже через $^1/_2$ часа засыпает. Рвотное извержение после морфия является отрицательным моментом в этой методике, не позволяющим вести точного учета заразного материала. Наркоз всегда применялся нами смешанный—хлороформно-эфирный; количество смеси различное, колеблется от 25 до 60 *см*^{3}; длительность наркоза от 2 до 4 часов. Наркоз давался не беспрерывно, возобновляясь в моменты, близкие к пробуждению собак, что легко было заметить по особому их стону или лаю.

Сама операция состояла в следующем: слева на шее по ходу артерии низко выстригалась шерсть; операционное поле, размером 15 — 20 × 5 — 6 *см*, вымывалось водою и спиртом и дезинфицировалось затем иодной настойкой. Голова при этом оттягивалась несколько назад и кверху, прочно фиксировалась и на оттянутой напряженной коже шеи почти непосредственно прямо на *art. carotis* и параллельно ей делался разрез через кожу до поверхностной подкожной фасции, легкими движениями скальпеля рассекалась фасция и дальше уже тупым путем мы доходили до *v. jugularis*, очень поверхностно расположенной, иногда же лишь слегка покрытой краем грудино-ключично-сосковой мышцы. Отсюда вверх, по ходу *v. jugularis* отслаивались окружающие ее ткани вплоть до венозного угла, места впадения грудного протока.

Ductus thoracicus обнаруживался здесь не всегда одинаково быстро; у некоторых собак он довольно отчетливо выступал в виде белого морщинистого и извитого, пульсирующего шнурка, располагающегося с внутренней стороны яремной вены. Расположение его не всегда одинаково: иногда он выступает значительно выше места впадения (2 — 3 *см*) и лежит почти на *v. jugularis*; в других случаях он совсем невидим и для обнаружения его необходимо тщательное препарирование всего внутреннего края венозного угла, где нередко было место впадения грудного протока.

У крупных собак обнаружение грудного протока не представляло особых затруднений, он был здесь в виде тяжа в 2 — 3 *мм* диаметром; значительно труднее он обнаруживался у маленьких собак, где едва заметный проток можно легко принять за тонкий нерв и даже прослойку соединительной ткани. Только нежным перехватыванием этого тяжа пинцетом или легким придавливанием к подлежащим тканям можно было заметить, как верхний отрезок его запустевает, а нижний наполняется и белеет. Найденный грудной проток приподнимался на крючке. под него подводилась лигатура, стенки протока прокалывались ножницами или острым крючком и хилезная белая, иногда желтоватая, в зависимости от пищи жидкость выступала на окружающие проток ткани. Мелкие блестки—капельки жира, весьма характерные для хилюса, служили верным подтверждением того, что разрезанный шнур — действительно лимфатический проток.

Разрез грудного протока должен быть обязательно односторонним и небольшим, иначе мало надежды на получение обильного количества чистой лимфы. Полная перерезка (поперек) лимфатического протока ведет к тому, что нижний конец его быстро выпадает из рук и погружается в окружающую ткань, закрываясь вытекающей млечной жидкостью. Изолировать снова такой проток и ввести в просвет его канюлю крайне затруднительно. Поэтому операция вставления канюли должна происходить немедленно после надреза на протоке. В тех случаях, когда надрез сделан с одного бока, вставление канюли вполне доступно, особенно если грудной проток сравнительно большого диаметра. Узкая часть введенной в просвет лимфатического протока канюли перевязывается лигатурой, и лимфа по каплям вытекает из грудного протока через эту канюлю в соответствующий сосуд. Такая идеальная, можно сказать. операция не всегда удается; сплошь и рядом просвет лимфатического протока настолько мал, что даже самую тонкую канюлю не удается в него ввести; с большими затруднениями вставленная канюля часто выпадает, и повторное введение ее почти невозможно. Иногда канюлю с успехом заменяет здесь пастеровская пипетка: лимфатическая жидкость по каплям может собираться через нее в пробирку. В исключительных случаях нам приходилось пользоваться лимфою, стекающей в карман, образованный мышечной и другими тканями около венозного угла, это встречается тогда, когда выпавшую из протока канюлю или пипетку не удается снова ввести: когда стенки протока разрывались, входное отверстие увеличивалось, и лимфа накапливалась в окружности протока.

Лимфа грудного протока вообще очень быстро свертывается как в сосуде, так и на тканях; поэтому необходимо особенно быстро ее собирать из тканевого кармана. Для предотвращения свертываемости лимфы можно пользоваться теми же предосторожностями, как и для крови: собирать ее в парафинированные изнутри сосуды. через парафинированные трубки; разбавлять 2% раствором лимонно-кислого натра в пропорции 1 × 3 (1 часть цитрата и 2 части лимфы) и, наконец, механическим дефибринированием. Наиболее удобным нам кажется применение цитрата; это отнимает меньше времени и на долгое время сохраняет лимфу от свертывания (до 7 недель по нашим наблюдениям). Дефибринирование мы не применяли из-за большей травматизации клеточных элементов и инфекционного материала, тем более, что впереди предстояло еще центрифугирование той же лимфы. Характер собранной лимфы в значительной степени

зависит от инфицированной пищи: наиболее типичная, определенно молочная и по цвету и по консистенции лимфа получалась при кормлении собак молоком. Значительно бледнее она казалась при кормлении маслом, цвет лимфы здесь был желтовато-сероватый, очень богатый мелкими капельками жира, скопляющимися в виде пленки по поверхности сосуда. Совершенно прозрачная и желтая, как плазма крови, лимфа получалась при кормлении собак обезжиренной пищей, например, мясным бульоном. Большей наклонностью к свертыванию обладала типичная молочно-белая лимфа, особенно если она собиралась без предосторожности в обыкновенные, более узкие пробирки.

Количество собранной лимфатической жидкости колеблется в зависимости от разных факторов; среди них характер пищи, момент получения лимфы, возраст животного имеют колоссальное значение. Наибольшее количество лимфы 180 $см^3$ мы получали при кормлении собак молоком, несколько меньше при кормлении жиром и совсем мало, 30 — 70 $см^3$, при обезжиренном пайке. Начало операции, удачно выбранный момент получения лимфы оказывают колоссальное влияние как на количество лимфы, так и на ее свойство. Мы не задавались специальною целью выяснить влияние времени приема пищи на максимум лимфоотделения, но все же отметим, что для молочной и жирной пищи в наших опытах это время падает приблизительно на четвертый час после кормления, т. е. на первый час после наркоза.

В опытах с обезжиренной пищей трудно даже установить максимум лимфоотделения; лимфа здесь отделялась значительно медленнее, чем в предыдущих опытах с молоком. Первые полтора часа наркоза отделение лимфы здесь было заметное, позднее ее отделялось так мало и так быстро она свертывалась, что собирание лимфы в опытах с обезжиренной пищей позднее $1^1/_2$ — 2 часа наркоза не может быть рекомендовано. При введении жирной пищи, будь то молоко, будь то жир, лимфоотделение довольно интенсивное, продолжительность его значительно больше; первые два, иногда три часа поступает типичная молочная жидкость, позднее цвет лимфы меняется, она становится желтоватой, мутной и наконец принимает совершенно сывороточный вид (4—5-й час наркоза — 8 — 9-й час после кормления).

У некоторых животных мы пробовали получать лимфу в конце второго часа, после дачи инфицированного корма, но результаты были неудовлетворительные: грудной проток обнаруживался с трудом, лимфа отделялась слабо, характер ее не типичный. Вскрытие таких собак показало, что пища в это время задерживается в желудке и в верхних отделах кишечника, и только отчасти намечалась инъекция хилезных путей кишечника и брыжейки молочно-белой жидкостью. Из любознательности некоторые собаки, кормленные молоком, лапаротомировались нами в разгар лимфо-отделения (4-й час); кишечник их представлял очень интересную картину. Стенки верхних и средних отделов кишечника были покрыты сетью очень тонких ниточек, переплетающихся и часто сливающихся в более толстые шнурочки, идущие к брыжейке. Корень брыжейки также был покрыт сетью белых сосудиков, более крупных, чем те, которые выступали на стенке кишечника. Эта причудливая сетка из мелких белых ниточек представляла собою разветвление лимфатических сосудов, направляющихся через лимфатические железы к общему коллектору — цистерне, откуда берет свое начало грудной проток. Легкий надрез одного из таких сосудиков убеждал нас в их природе; типичная млечная жидкость выделялась на месте разреза, быстро свертывалась, закрывая собою образовавшийся просвет. Лимфатическая железа, взятая из толщи брыжейки и разрезанная пополам на стерильной чашке Petri, давала от 0,5 — 1,5 $см^3$ млечной жидкости, диффузно истекающей из ее паренхимы, без какого-либо намека на следы крови. Сама лапаротомия резко влияет на быстроту отделения лимфы из грудного протока; непрерывное до того отделение лимфы постепенно ослабевает млечная жидкость поступает здесь редкими каплями, очень медленно, сравнительно с интенсивным отделением в обычных условиях. Причина этого, как видно, лежит в нарушении внутрибрюшинного давления и изменении присасывающей силы грудной полости. Кишечник лапаротомированных собак находился в оживленных перистальтических движениях. В просвете его у собак, получавших молоко, на высоте пищеварения можно было обнаружить равномерный слой густоватой творожистой массы, желтоватого оттенка, в желудке же более жидкая, слегка студенистая масса белого цвета.

Возраст собак в известной степени оказывает влияние на лимфоотделение. Наше впечатление от всех опытов таково, что у молодых собак максимум лимфоотделения наступает быстрее и количество отделяемой лимфы как-будто бы больше.

У всех лапаротомированных собак в разное время опыта бралась кровь в количестве 50 —110 $см^3$ из вен различных участков кишечника и сохранялась до последующей обработки не свернутой.

После того, как получено достаточное количество лимфы и крови, собаки убивались, и мы производили тщательный осмотр всех паренхиматозных органов и лимфатических желез, особенно мезентериальных и бронхиальных. При малейшем отклонении их от нормы и подозрении на хроническую инфекцию, кусочки таких органов брались для гистологического исследования. Весьма тщательно осматривался кишечник на присутствие в нем каких-либо изменений, особенно изъязвлений, которые несомненно

отразились бы на точности наших выводов. Из всей серии опытных собак на вскрытии после операции только у одной обнаружены были язвы, размером $2 \times 0{,}5 - 0{,}8$ *см*, вытянутые по ходу кишечника, не глубокие, с белосоватым дном. Результаты лимфоотделения и находки инфекционного материала у этой собаки были совершенно идентичны с таковыми же у других нормальных собак, но все же эти результаты в расчет нами приняты не были из-за этих, хотя и незначительных изъязвлений.

Из мезентериальных лимфатических желез, а также содержимого кишечника и желудка всякий раз делались мазки для исследования. Собранная лимфа и кровь подвергались дальнейшей обработке обязательно в тот же день. Кровью и лимфой еще не обработанной в некоторых случаях заражались морские свинки (внутрибрюшинно), причем лимфы брали 5—10 $см^3$, крови от 15—25 $см^3$. Несколько капелек чистой лимфы, взятой на высоте лимфоотделения, непосредственно из грудного протока, размазывались по предметным стеклам и тоже исследовались в дальнейшем. Собранная в цитрат лимфа центрифугировалась в несколько приемов, осадок нескольких порций смешивался и снова центрифугировался. Центрифугирование происходило до тех пор, пока слой жидкости сверху становился более или менее прозрачным, лишь слегка опалесцирующим, а осадок на дне довольно заметным. Густую лимфу собак, накормленных молоком, нам приходилось разводить значительным количеством цитрата, почти пополам.

Центрифугирование происходило в условиях возможной асептики; как посуда, так и жидкости для разведения лимфы применялись совершенно стерильными. Общий осадок после центрифугирования 5 — 10 $см^3$ представлял собою волокнистую массу, взвешенную, слегка мутноватую, бесцветную, реже беловатую жидкость. 2— 3 $см^3$ этого осадка инокулировалось внутрибрюшинно морским свинкам, остаток же, разбавленный физиологическим раствором поваренной соли, снова центрифугировался и плотный осадок его размазывался по предметным стеклам. Цитратная кровь точно так же разбавлялась физиологическим раствором в 2—3 раза, центрифугировалась, осадок разбавлялся дистиллированной водой до получения полного гемолиза. Красная и почти прозрачная жидкость центрифугировалась, и последний осадок, промытый физиологическим раствором, подвергался таким же исследованиям, как и лимфа.

Средой для введения *per os* инфекционного материала собакам в наших опытах применялась различная пища, молоко, богатая жиром каша и обезжиренный мясной бульон. Из физиологии известно, что лимфоотделение быстрее и обильнее при кормлении собак богатой жиром пищей, особенно молоком, где жир в виде тонкой эмульсии очень доступен кишечной абсорбции. Помимо этого молоко в наших экспериментах получило предпочтение по целому ряду моментов. Одним из главных обстоятельств, побудивших исследовать проходимость кишечника для туберкулезных палочек в молоке, было громадное значение, которое приписывается молоку в эпидемиологии кишечного и детского туберкулеза. Мы уже приводили цифры туберкулеза рогатого скота, указывали процент находок туберкулезных палочек в молоке и, учитывая широчайшее применение этого продукта питания в раннем возрасте как в городе, так и в деревне, решили проверить влияние молока на проходимость туберкулезных палочек вообще и *BCG* в частности, а также и на дальнейшем пути их из кишечника. Кроме того молочная пища в разгаре пищеварения ярко инъицирует грудной проток, гарантируя тем самым легкость получения в большом количестве хилезной жидкости для исследования. Масло менее чем молоко привлекало наше внимание: этот продукт питания является менее доступным, дети употребляют его значительно меньше, чем молоко, да к тому же масло не часто содержит туберкулезные палочки, жизнеспособность которых не так велика. Но все же масло мы взяли в опыт, примешивая его к массе густоватой консистенции сделанной на воде манной каши. Такой вид пищи наиболее распространен в практике детского питания, да к тому же он очень удобен в опытах на собаках, большинство из которых не принимали масло в чистом виде. Мясной бульон, жир с которого удалялся механически, при повторных замораживаниях служил контролем наших предыдущих опытов с жирной пищей. Результаты опытов, полученные с мясным бульоном, мы могли сопоставить с таковыми же при жирной пище, но обобщить полученные с ним выводы на обезжиренную пищу всякого по-

рядка, не мясную, мы и не пытались, зная, что мясные отвары своим пептоном и, может быть, аминокислотами значительно влияют на лимфоотделение.

Общим свойством взятых нами для опыта питательных субстратов является их широкое распространение как продуктов питания, а также заметное влияние на лимфоотделение. Не в каждой капле лимфы, полученной даже из грудного протока, содержатся туберкулезные палочки; наличие последних в различные моменты одной и той же операции колеблется, и подчас трудно уловить максимум прохождения туберкулезных бацилл. Поэтому мы решили использовать для своих выводов результаты исследования большого количества лимфатической жидкости и ни в коем случае не строить свои выводы на опытах с заражением морских свинок 5—10 $см^3$ хилезной жидкости, как это делали некоторые исследователи, так как отрицательные результаты этих опытов ничего не говорят.

Большая часть наших экспериментов была поставлена с вполне вирулентной туберкулезной палочкой *typus humanus*, затем с палочкой Calmette—Guerin'a и несколько опытов были проведены со смесью кислотоупорных палочек Möller и L. Rabinowitsch. Штамм человеческого типа туберкулезных бацилл мы взяли в опыт главным образом для разрешения основного пункта нашего исследования, для выяснения дальнейших путей следования туберкулезной палочки из кишечника. *BCG* мы включили в опыты для того, чтобы попутно с первым положением разрешить не менее важный теперь вопрос об абсорбции *BCG* слизистой кишечника. Непатогенные кислотоупорные палочки служили как бы контролем наших исследований, главным образом для устранения подозрений, что проницаемость кишечной стенки обусловливается вирулентностью микроорганизма.

Для приготовления эмульсии мы брали как пленку с глицеринового бульона, так и колонию микробов с плотных сред, главным образом с картофеля. Влажная микробная масса, взятая с бульона и картофеля, просушивалась через фильтровальную бумагу, взвешивалась на химических весах с точностью до третьего знака и в количестве обычно 0,5 *г* добавлялась к пищевым продуктам. В опытах с молоком микробный материал предварительно хорошо растирался в ступке с малым количеством молока (100—200 $см^3$), затем перемешивался с остальной массой молока — 1 *л* и отдельными последовательными порциями скармливался в течение 5 — 10 минут собакам. Растопленное масло 160 *г* тоже сначала хорошо растиралось с микробами и затем уже основательно смешивалось с теплой манной кашей (600 — 500 $см^3$). Добавление микробов в мясной бульон производилось точно так же, как и в молоко. Выбор дозы микробных тел для введения в кишечник был не легким в нашей работе. Малые дозы могли быть неуловимы бактериоскопическим исследованием, большие очень отдаляли эксперимент от условий естественного заражения.

Среди массы исследований, посвященных вопросам кишечного заражения, как мы уже упоминали, доза для заражения через кишечник широко варьирует от 0,1 — 5,0 *г* (Kitt) чистой культуры. Предварительные опыты нам показали, что далеко не вся масса микробов достигает кишечника; часть их задерживается в желудке до конца операции, часть вместе с рвотными массами извергается после морфия наружу, и установить одну определенную величину (дозу микробов) почти невозможно. Для выяснения путей туберкулезной палочки нам важно было добиться проникновения палочек из кишечника, что мы и получили с указанной дозой. Доза 0,5 *г* может показаться очень большой при первом взгляде, и действительно: в условиях естественного заражения такое количество трудно представить. В естественных условиях другие моменты способ-

ствуют заражению, именно малое количество, но частое поступление заразного начала, как это уже доказано в условиях эксперимента. Почти у всех собак на высоте лимфоотделения бралась кровь из *v. jugularis* 40—50 *см*³ в несколько приемов: лакировалась и центрифугат исследовался как микроскопически, так и бактериологически посевами на различные питательные среды и заражением морских свинок. Это мы вынуждены были сделать для того, чтобы установить, нет ли в крови большого круга кровообращения типичных кислотоупорных палочек (энтерального происхождения) и тем самым устранить всякое подозрение на попадание палочек в лимфу из крови, особенно в тех случаях, когда лимфу приходилось собирать из тканевого кармана в области венозного угла.

Мы позволим себе здесь вкратце привести протоколы наших опытов, а потом перейти к изложению результатов исследования.

ОПЫТ I. 12—XII—28 г. Собака самец, весом 16 *кг*, получила 0,5 *г* бульонной пленки *B. Koch'a*, эмульгированной в *л* молока. Спустя 3 час. под кожу введено 7 *см*³ 1% раствора морфия; рвотные массы после морфия представляли собою творожистый сгусток около 250—300 *см*³. Под хлороформно-эфирным наркозом непосредственно из грудного протока получено 50 *см*³ молочно-белой лимфы. Кроме того из кармана, образованного тканями у венозного угла, собрано 80 *см*³ лимфы с незначительной примесью крови. Взята кровь из *v. mesenther.* в количестве 50 *см*³ и *v. jugularis* 70 *см*³. Единичные палочки обнаружены в мазках чистой лимфы, в осадке цитрированной лимфы (2—3 в поле зрения); и исключительно редкие в осадке лаковой крови из *v. mesenther.* В мазках из мезентериальных лимфатических желез обнаружены единичные палочки; в содержимом кишечника и рвотных массах 1—3 в поле зрения. Культуры получены в посевах цитрированной лимфы и паренхимы мезентериальных лимфатитических желез. Заражение животных чистой лимфой, осадком цитратной лимфы, осадком лаковой крови и паренхимой мезентериальных желез дало положительные результаты. Посевы чистой лимфы и крови из *v. mesenther.* и *v. jugular.*, дали отрицательные результаты; заражение свинок кровью из *v. jugular.* бронхиальными лимфатическими железами не увенчались успехом.

ОПЫТ II. 20—XII—28 г. Собака самец, весом 10 *кг*, возраст $1^1/_2$—2 г., получила 0,48 *г* агаровой культуры *B. Koch'a* в *л* молока. Инъекция под кожу 5 *см*³ 1% раств. морфия и хлороформно-эфирный наркоз. Чистой лимфы молочно-белого цвета из грудного протока получено 65 *см*³, из тканевого кармана 50 *см*³; крови из *vv. mesenther.* 58 *см*³, из *v. jugularis* 35 *см*³. Палочки обнаружены в мазках чистой лимфы, осадки цитратной лимфы, редко в осадке лаковой крови, а также в мазках и срезах мезентериальных лимфатических желез, в содержимом кишечника и рвотных массах. На среде Петрова получена культура из цитратной лимфы и паренхимы мезентериальных лимфатических желез. Заражение свинок осадком лимфы и мезентериальной железой дали положительные результаты; в то время как прививка осадка лаковой крови из *v. mesenther.* и *v. jugularis* и бронхиальной лимфатической железы не увенчались успехом.

ОПЫТ III. 13—I—29 г. Собака самка, весом 14,5 *кг*, возраст около $1^1/_2$ лет получила 0,25 агаровой культуры *B. Koch'a* хорошо эмульгированной в 50 *г* топленого масла и смешанной со 150 *см*³ полужидкой манной каши. Инъекция под кожу 1% раствора морфия 6,5 *см*³ и хлороформно-эфирный наркоз. Непосредственно из грудного протока получено 20 *см*³ прозрачной слегка опалесцирующей желтоватого цвета лимфы и 30 *см*³ из тканевого кармана. Из *vv. mesenther.* взято 50 *см*³ и *v. jugularis* 30 *см*³. Палочки обнаружены в осадках цитратной лимфы и лаковой крови из мезентериальных вен (исключительно редко), а также в мазках из содержимого кишечника и рвотных масс. Культуры получены из осадка цитрированной лимфы и мезентериальных желез. Заражение морской свинки осадком цитратной лимфы привело к гибели последней от туберкулеза.

ОПЫТ IV. 20—I—29 г. Собака самец, весом 12 *кг*, получила 0,5 *г* бульонной культуры *B. Koch'a*, хорошо эмульгированной в литре обезжиренного мясного бульона. Подкожная инъекция 6 *см*³ 1% раствора морфия и хлороформно-эфирный наркоз. Из грудного протока, обнаруженного с большими затруднениями, получено 7 *см*³ чистой лимфы, весьма похожей по цвету на плазму крови. Из тканевого кармана получено 70 *см*³ лимфы с незначительной примесью крови. Крови из мезентериальной вены взято 45 *см*³, из *v. jugular.* 30 *см*³. Палочки обнаружены в мазках из цитратной лимфы, мезентериальных лимфатических желез, содержимом кишечника и желудка. В гистологических срезах мезентериальной лимфатической железы встречаются кислотоупорные зернышки, типичных палочек не найдено; в мазках из осадка лаковой крови то же самое. Посевы и заражение морских свинок не увенчались успехом.

ОПЫТ V. 27 — I — 29 г. Собака самец, щенок, 8 — 10 мес., вес 9 *кг*, получила 0,4 *г* картофельной культуры *BCG* в 800 *см*³ молока. Подкожная инъекция 5 *см*³ 1% раствора морфия и хлороформно-эфирный наркоз. Чистой лимфы молочно-белого цвета из грудного протока получено 45 *см*³ и 75 *см*³ из тканевого кармана в области венозного угла. Палочки обнаружены в осадке цитратной лимфы, в мазках и срезах мезентериальных лимфатических желез, в содержимом кишечника и рвотных массах. В осадке лаковой крови из *v. mesenther.* найдены только кислотоупорные зернышки. Исследование чистой лимфы и крови из *v. mesenther.*, равно как и посевы осадков лимфы и крови и паренхимы мезентериальных желез не увенчались успехом. Заражение животных не производилось.

ОПЫТ VI. 7 — II — 29 г. Собака весом 20 *кг*, самка, возраст 3 — 4 г., получила 0.65 *г* смеси агаровых культур кислотоупорных палочек (L. Rabinowitsch и Möller'a), хорошо эмульгированных в 1100 *см*³ молока. Под кожу введено 9 *см*³ 1% раствора морфия; наркоз — хлороформно-эфирный. Из грудного протока получено 70 *см*³ чистой лимфы молочно-белого цвета и 65 *см*³ из тканевого кармана. Крови из мезентериальной вены взято 40 *см*³ и из *v. jugularis* 22 *см*³. Палочки обнаружены в осадке цитратной лимфы 1 — 3 в поле зрения, в мазках, содержимого кишечника и рвотных массах. При исследовании мазков из чистой лимфы, из осадка лаковой крови *vv. mesenther.* и *v. jugularis* и из паренхимы мезентериальных лимфатических желез палочки обнаружить не удалось. Обнаружен рост в посевах осадка цитратной лимфы и паренхимы мезентериальных лимфатических желез. Заражение животных не производилось.

ОПЫТ VII. 10 — II — 29 г. Собака самец, весом 15 *кг* 200 *г*, возраст около 3 лет, получила 0,5 *г BCG* с картофеля, хорошо эмульгированной в 1000 *см*³ молока. Хлороформно-эфирный наркоз без предварительной подкожной инъекции морфия. Непосредственно из грудного протока получено 45 *см*³ молочно-белой лимфы и 30 *см*³ из тканевого кармана. Крови из мезентериальной вены взято 30 *см*³, из *v. jugularis* 20 *см*³. Палочки обнаружены в мазках из осадка цитратной лимфы, исключительно редко в осадке лаковой крови, а также в мазках и срезах мезентериальных лимфатических желез, в содержимом кишечника и желудка. В крови *v. jugularis* и мазках лимфы, бронхиальных желез палочки не найдены. Посевы и заражения животных не производились.

ОПЫТ VIII. 17 — II — 29 г. Собака весом 11 350 *г*, самка, возрастом около 2 лет, получила 0,5 картофельной культуры *BCG* хорошо эмульгированной в 50 *см*³ топленого масла, смешанного со 150 *см*³ полужидкой манной каши. Подкожная инъекция 6 *см*³ 1% раствора морфия и хлороформно-эфирный наркоз. Получено 22 *см*³ лимфы, из них 5 *см*³ непосредственно из грудного протока; лимфа желтого цвета, слегка мутная, при стоянии выделяющая на поверхности мелкие капельки жира. Палочки обнаружены в осадке цитратной лимфы и лаковой крови мезентериальных вен, в мезентериальных лимфатических железах и содержимом кишечника. Посевы осадков крови и лимфы и паренхимы мезентериальных лимфатических желез не увенчались успехом. В крови *v. jugularis*, а также в мазках чистой лимфы палочки не найдены.

ОПЫТ IX. 27 — II — 29 г. Собака самец, весом 4,5 *кг*, возраст около 5 — 6 лет, получила 0,52 *г* картофельной культуры *BCG* в 800 *см*³ молока. Подкожная инъекция 6 *см*³ 1% раствора морфия и хлороформно-эфирный наркоз. Всего получено 42 *см*³ лимфы молочно-белого цвета, очень быстро свертывающейся чистой лимфы 12 *см*³, а остальное количество из тканевого кармана. Крови из *v.mesenther* взято 70 *см*³ и из *v. jugularis* 25 *см*³. Палочка обнаружена в осадке цитратной лимфы, осадке лаковой крови, в содержимом кишечника и рвотных массах. В мазках чистой лимфы, в осадке лаковой крови из *v. jugular.* и паренхиме мезентериальных и бронхиальных лимфатических желез обнаружить палочки не удалось. Посевы чистой лимфы, осадков цитратной лимфы и лаковой крови, а также мезентериальных желез дали отрицательные результаты.

ОПЫТ X. 7 — III — 29 г. Собака весом 7100 *г*, возраст 3 — 4 г., получила кормлением 0,35 *г* картофельной культуры *BCG* в 45 *г* топленого масла, смешанного с 190 *см*³ манной каши. Подкожная инъекция 4 *см*³ 1% раствора морфия и хлороформно-эфирный наркоз. Непосредственно из грудного протока получен 1 *см*³ беловато-желтой лимфы и 12 *см*³ из тканевого кармана; крови из *vv. mesenther.* взято 15 *см*³ и из *v. jugular.* 10 *см*³. Палочки обнаружены только в осадке цитратной лимфы и мазках из мезентериальных лимфатических желез. Посевы и заражения животных не производились.

ОПЫТ XI. 12 — III — 29 г. Собака весом 20200 *г*, самка, возрастом около 3 лет, получила 0,6 *г* бульонной культуры *BCG*, эмульгированной в 1000 *см*³ обезжиренного мясного бульона. Подкожная инъекция 8 *см*³ и хлороформно-эфирный наркоз. Общее количество собранной лимфы 47 *см*³: 25 *см*³ непосредственно из грудного протока и 22 *см*³ из тканевого кармана. Лимфа желтого цвета, слегка опалесцирующая. Из *v. mesenther.* извлечено 40 *см*³ крови. Единичные палочки обнаружены в мазках из осадка цитрированной лимфы и в паренхиме мезентериальных лимфатических желез, содержимого кишечника и рвотных масс.

ОПЫТ XII. 24 — III — 29 г. Собака весом 8280 *г*, самка, получила 0,57 *г* смеси агаровых культур из кислотоупорных палочек (Möller'a и Z. Rabinowitsch) в 70 *см*³ обезжиренного мясного бульона. Подкожная инъекция морфия 4½ *см*³, наркоз хлороформно-эфирный. Получено непосредственно из грудного протока 20 *см*³ желтоватой лимфатической жидкости; крови из *v. mesenther.* 20 *см*³ и 10 *см*³ из *v. jugularis.* Палочки обнаружены в мазках из осадка цитратной лимфы, из паренхимы мезентериальных лимфатических желез, в содержимом желудка и кишечника. Посевы лимфатического осадка на глицериновый агар дали культуры кислотоупорных палочек. Исследования крови *v. mesenther.* и *v. jugular.* из мазков и бронхиальной лимфатической железы дали отрицательные результаты.

ОПЫТ XIII. 4 — IV — 29 г. Собака самец, весом 10700 *г*, получила 0,5 *г* агаровой культуры кислотоупорных палочек (Möller'a и Z. Rabinowitsch) в 45 *г* топленого масла, смешанного со 100 *см*³ полужидкой манной каши. Наркоз хлороформно-эфирный без предварительного применения морфия. Общее количество собранной лимфы равняется 35 *см*³. Непосредственно из грудного протока 5 *см*³ и 30 *см*³ из тканевого кармана; лимфа желтого цвета, прозрачная. Из мезентериальных вен взято для исследования 40 *см*³ крови. Палочки обнаружены в мазках и посевах осадка цитратной лимфы, а также в мазках из мезентериальных лимфатических желез и в содержимом кишечника.

ОПЫТ XIV. 12 — XII — 29 г. Собака самец, весом 8 *кг*, получила кормлением 0,5 *г* агаровой культуры *B. Koch*'a в 1000 *см*³ молока. Подкожная инъекция 1% раствора морфия 5 *см*³ и хлороформно-эфирный наркоз. Непосредственно из грудного протока собрано 20 *см*³ лимфы молочно-белого цвета, из кармана 35 *см*³. Из мезентериальных вен кишечника взято 60 *см*³ крови и из *v. jugularis* 30 *см*³. Палочки обнаружены в мазках чистой лимфы 1 — 2 не в каждом поле зрения; в осадке цитратной лимфы значительно чаще, в мазках из мезентериальных лимфатических желез и осадке крови из мезентериальных вен кишечника обнаружены единичные палочки. В осадке лаковой крови из *v. jugular.* и в мазках из бронхиальных лимфатических желез палочки не обнаружены. Посевы цитратной лимфы на различные питательные среды дали культуру туберкулезной палочки.

Оценка наших экспериментов, как видно из протоколов, была построена на бактериологическом исследовании; методы посевов применялись не для всего обследованного материала; заражение животных производили только в некоторых опытах с кормлением собак туберкулезными палочками.

Микроскопическому исследованию подвергались: чистая лимфа, осадки цитратной лимфы и лаковой крови из *v. mesenther.* и *v. jugularis*; мазки из лимфатических желез, содержимого кишечника и рвотных масс. В мазках чистой лимфы, взятой непосредственно из грудного протока и окрашенной по Ziehl-Nielsen'y, типичные кислотоупорные палочки обнаружены только в трех случаях (опыт I, II, VII); эти случаи падают на опыты с кормлением собак инфицированным молоком, причем первые два с *B. Koch*'a, а третий с *BCG.* Палочки в мазках чистой лимфы встречались чаще всего единичными 1—2 на много полей зрения (I и II опыты); и только в одном случае (опыт VII) они встречались почти в каждом поле зрения. Расположение палочек было всегда внеклеточное, они довольно отчетливо выступали на синем фоне млечной жидкости. Обнаружение кислотоупорных палочек в осадке цитрированной лимфы значительно легче.

Во всех опытах удавалось довольно быстро находить типичные палочки, расположенные в петлях фибринозной сетки осадка и всегда вне лейкоцитов. Наряду с типичными кислотоупорными палочками, которые встречались иногда по 2—3 и даже 5 в поле зрения, много было мелких кислотоупорных зернышек и обрывков палочек. Частота нахождения кислотоупорных палочек в осадке лимфы обусловливается главным образом тем, что в осадке исследовались палочки довольно большого количества лимфы от 12 — 180 *см*³ и, понятно, в толстых мазках не трудно было их найти. В мазках, приготовленных из центрифугата лаковой крови, картина была несколько иная; лейкоциты и лимфоциты встречались здесь значительно реже, нити фибрина и остатки распада красных кровяных телец в большом количестве.

Для обнаружения типичных палочек необходимо было просмотреть несколько препаратов и только тогда наряду с кислотоупорной зернистостью попадались настоящие палочки. Обнаружение только настоящей палочки давало нам право считать результаты исследования осадка крови положительными; наличию одной кислотоупорной зернистости такого значения не придавалось. В осадке лаковой крови из *v. jugularis* не удалось ни разу обнаружить ни кислотоупорных палочек, ни подозрительной зернистости. Из лимфатических желез бактериоскопическому исследованию подвергались мезентериальные и трахеобронхиальные узлы. В мазках из паренхимы мезентериальных желез, очень богатых в разгар лимфоотделения млечной жидкостью, кислотоупорные палочки обнаруживались очень легко. Палочки здесь располагались вне кровяных телец, *фагоцитоза их мы никогда не наблюдали.*

В гистологических срезах мезентериальных лимфатических желез некоторых собак нам удавалось находить кислотоупорные палочки, но обнаружение их связано с большими затруднениями, и результаты к тому же не всегда совпадают с микроскопическими исследованиями мазков, взятых из паренхимы этих желез. В мазках и срезах из трахеобронхиальных лимфатических узлов нам ни разу не удалось обнаружить кислотоупорные палочки. Кишечное и желудочное содержимое, равно как и рвотные массы собак после морфия всякий раз исследовались на кислотоупорную палочку. В мазках окрашенных по Ziehl-Nielsen'у, находить палочки не было никаких затруднений, они встречались здесь почти в каждом поле зрения.

Для подтверждения результатов бактериоскопического исследования мы делали посевы на различные питательные среды чистой лимфы и крови, их осадков, а также паренхимы мезентериальных и бронхиальных лимфатических желез. Посевы производились на глицериновый агар, глицериновый картофель и яичную среду Петрова. Результаты посевов далеко не так удачны, как результаты бактериоскопического исследования этого материала. Нам ни разу не удалось получить культур в посевах чистой лимфы и крови, осадке лаковой крови и паренхимы трахеобронхиальных желез. Отрицательные результаты встречались иногда даже и в тех случаях, когда в мазках чистой лимфы и осадке лаковой крови из *v. mesenther.* палочки были найдены. Посевы осадка цитрированной лимфы и паренхимы мезентериальных лимфатических желез значительно чаще давали рост соответствующих микробов, особенно в посевах на среде Петрова.

Заражение морских свинок производилось только материалом от собак, инфицированных эмульсией Koch'ской палочки. Свинкам внутрибрюшинно инокулировалась чистая лимфа и кровь, осадки цитратной лимфы. (3—5 *см*³) и лаковой крови мезентериальных и яремной вен (10 *см*³), а также растертые мезентериальные и трахеобронхиальные лимфатические железы. Причем прививкою чистой лимфой 5—10 *см*³ удалось в двух из трех опытах заразить морских свинок; прививки же 10—15 *см*³ чистой крови из мезентериальных вен не увенчались успехом. Инокуляция осадка цитратной лимфы в трех из четырех случаев удалось заразить морских свинок, в то время как осадком лаковой крови только в одном из четырех случаев имело место заражение животного. Прививки осадка лаковой крови из *v. jugularis* и трахеобронхиальных лимфатических желез не увенчались успехом. Все случаи (3) заражения паренхимой мезентериальных лимфатических желез собаки дали яркие патолого-анатомические изменения у морских свинок.

Анализируя результаты приведенных опытов, необходимо сделать заключение, что доминирующим путем кислотоупорных палочек из ки-

шечника является лимфатическая система. Проникшая через стенку кишечника кислотоупорная палочка без особых затруднений обнаруживается в мезентериальных лимфатических железах, а затем и в чистой неконцентрированной лимфе грудного протока. Этот путь одинаково широк для всех кислотоупорных палочек как для *B.* Koch'a, для *BCG*, так и для непатогенных кислотоупорных палочек. Вирулентность микроба, как видно, здесь не имеет большого значения. Зато колоссальное влияние на продвижение палочек из кишечника оказывает среда, в которой они вводятся в пищеварительный канал.

Молоко и отчасти жирная пища обусловливают более легкое проникновение кислотоупорных палочек, в значительно большем количестве обнаруживаемых в различных участках лимфатического пути. Быстрая всасываемость молока, введенная в больших количествах в кишечник, обусловливает чисто механическое продвижение палочек по лимфатическим путям. Они как бы проталкиваются жировыми частичками и несутся вместе с ними в общий круг кровообращения. Исключительно легкое передвижение кислотоупорных палочек в молоке, особенно, если учесть их жировосковую субстанцию, невольно заставляет подумать о взаимном сродстве между микроорганизмами и молоком.

Чем обусловливается это сродство и где лежат его причины—трудно объяснить. Может быть, в физических состояниях белковых частиц того и другого, а может быть, в их химической структуре. Специальные исследования в дальнейшем, мы уверены, осветят этот вопрос. Из наших опытов остается несомненным лишь одно, что молочная и жирная пища не только способствует проникновению кислотоупорных палочек, но определяет их дальнейший путь — именно лимфатический.

Что касается находок кислотоупорных палочек в крови, мезентериальных вен кишечника, то эти находки исключительно редки и опять-таки относятся к случаям кормления собак большим количеством молока. Здесь на высоте пищеварения в момент максимальной абсорбционной способности кишечника имеется, как видно, более тесная связь между кровеносными и лимфатическими сосудами и больше возможности для попадания некоторого количества палочек в кровь. Мы не исключаем возможности проникновения кислотоупорных палочек в мезентериальные вены, но эта возможность в наших опытах представляется очень слабо выраженной. Может быть, в условиях естественного питания и в экспериментах с другого рода пищей роль гематогенного пути выступит более отчетливо, но и это послужит лишним подтверждением учения Behring'a о важной роли энтерального заражения туберкулезом. Все равно: лимфогенным или гематогенным путем передвигается туберкулезная палочка из кишечника, конечным барьером на пути к большому кругу кровообращения будут легкие, где так часто находят первоначальные изменения, относимые большинством исследователей за счет аэрогенной инфекции. Что касается механизма проникновения кислотоупорных палочек через стенку кишечника, то и здесь мы склонны разделить мнение тех авторов, которые рассматривают чисто механическое проталкивание вместе с питательными веществами кислотоупорных палочек в лимфатические пути (Engel, Schlossmann, Landois и др.).

Красивая гипотеза Calmette'a, проверка которой не являлась предметом нашего исследования, совершенно не нашла себе подтверждения в наших экспериментах. При исследовании мазков чистой лимфы и главным образом мазков из осадков цитратной лимфы и лаковой крови мезентериальных вен мы с особым вниманием присматривались к лейкоцитам и лимфоцитам и тщательно искали кислотоупорных зернышек и палочек внутри белых кровяных телец. Мазков нами было просмотрено

довольно большое количество, но ни разу нам не удалось обнаружить никакого намека на фагоцитоз кислотоупорных палочек или зернышек. Мы видели их наряду с лейкоцитами и всегда вне их. Что касается *BCG*, то проходимость ее через кишечную стенку доказана с несомненностью; судьба ее в наших экспериментах точно такая же, как палочек Koch'a и других непатогенных кислотоупорных бацилл.

Находки кислотоупорных палочек в содержимом кишечника и желудка, как выяснилось в наших опытах, ни в коем случае не могут служить доказательством отсутствия кишечной абсорбции. Как бы ни были обильны и продолжительны эти выделения, часть микробов непременно абсорбируется стенками кишечника. Активность этой абсорбции в значительной степени обусловливается характером пищи, что необходимо учитывать в практике пероральной вакцинации вообще и против туберкулеза в частности. Молоко, в значительном количестве введенное в кишечник, обусловливает большее проникновение палочек в организм и тем самым приводит к большему иммунизаторному эффекту.

Выводы.

I. Туберкулезная палочка, палочка Calmette—Guerin'a, *BCG* и непатогенные кислотоупорные палочки (Möller'a, L. Rabinowitsch) абсорбируются слизистой кишечника.

II. Проникшие в толщу кишечной стенки туберкулезная, *BCG* и непатогенные кислотоупорные палочки достигают малого круга кровообращения, главным образом лимфатическими путями через *ductus thoracicus*.

III. Молочная и жирная пища способствует более быстрому проникновению *BCG*, туберкулезных и кислотоупорных палочек через грудной проток в малый круг кровообращения.

Из Ветеринарного научно-исследовательского ин-та Самары.

К вопросу об ассимиляции углеводов из синтетических сред сибиреязвенной палочкой и антракоидами.

Н. И. Германов.

Благодаря учению об изменчивости бактерий, получившему в последнее время большое распространение и признание, многие из характерных константных признаков отдельных видов бактерий стали утрачивать свое значение. Это обстоятельство заставило некоторых исследователей искать новых признаков, которые характеризовали бы отдельные виды бактерий. Так как наиболее константными признаками бактерий являются биохимические, то началось углубленное изучение биохимических свойств, в частности способность бактерий к ассимиляции азота и углерода. Ассимиляция азота и углерода обычно исследуется на синтетических средах, где состав среды точно известен и каждый ингредиент может быть легко и точно учтен.

A. Fischer первый сделал попытку разделить все бактерии на группы по способности их к ассимиляции азота. Далее Kisch и особенно Braun изучали способность ассимиляции азота и углерода бактериями *coli-typhus* группы, а также и другими бактериями на синтетических средах, прибавляя к ним различные источники азота и углерода. Модель при выращивании туберкулезной палочки на таких средах нашел, что в организме животного рост ее протекает в условиях неблагоприятных, поскольку организм животного богат капиллярно-активными веществами. Коляков, выращивая сапную палочку на синтетических средах, приходит к выводу о возможности бо́льшей стойкости и бо́льшем распространении сапной палочки в естественных условиях, чем это обычно предполагается. Koser и Simmons использовали синтетические среды уже в практическом отношении — для диференцировки *Bac. coli* и *Bac. aërogenes*, Pesch и Maschke для диференцировки *B. paratyphus B., B. enteritidis Breslau, Gärtner'a* и *coli com.*

Вполне естественно ожидать, что применение синтетических сред может много дать для выяснения биохимических свойств бактерий и возбудителей почвенных инфекций, почему мы поставили опыты выращивания на этих средах сибиреязвенной палочки и ее аналогов — *Bac. anthracoides* и *Bac. pseudoanthracis.*

В виду того, что в нашем распоряжении не было аминокислот, мы ограничились изучением ассимиляции этими микроорганизмами только углерода.

Среды готовились на *aqua bidestillata* в посуде, основательно промытой двухромовокислым калием. Готовилась минеральная среда по Braun'y следующего состава: хлористого аммония 1 *г*, сернокислого натрия 1 *г*, сернокислого магния 0,02 *г*, одноосновного фосфорнокислого натрия 0,1 *г*, двуосновного фосфорнокислого натрия 0,3 *г* в 100 $см^3$ дест. воды. Эту среду Braun применял с успехом для выращивания различных бактерий. Источником азота в этой среде является хлористый аммоний.

Одновременно готовились 1% или 2% растворы углеродсодержащих веществ. Растворы солей стерилизовались под давлением, растворы углеводов — дробно и растворы спиртов фильтровались чрез фильтровальные свечи. Затем солевой раствор и раствор соответствующих углеродсодержащих веществ наливались в пробирки по 5 *см*³, так что получалось полпроцентное или однопроцентное содержание углевода. На эту среду засевалось 2 ушка смыва культуры с беспептонного агара. Пробки пробирок заливались парафином. Выращивание культур производилось в термостате при температуре 37° 15 суток.

Для проведения опыта были взяты 8 штаммов сибиреязвенной палочки, первая и вторая противосибиреязвенная вакцина и по 2 штамма антракоида и псевдантракса. Полученные результаты приводятся в табл. 1.

Табл. 1.

	0,5% содержания углеводов					1% содержания углеводов				
	A—x	By I	By II	A—d	Ps	A—x	By I	By II	A—d	Ps
Левулеза	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Сахароза	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Раффиноза	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Мальтоза	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
Виноградный сахар	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
Галактоза	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±
Декстрин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Изодульцит	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Инулин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Крахмал	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Маннит	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Глицерин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Эритрит	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Метиловый спирт	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Этиловый спирт	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Амиловый спирт	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Натр лимонно-кислый	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±
Щавелевокислый натр	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Уксуснокислый натр	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Муравьинокислый натр	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Таким образом, на синтетических средах с содержанием углеродсодержащих веществ в количестве 0,5% роста ни одной культуры не наблюдалось. Увеличение углеродсодержащих веществ до 1% не вызвало роста вируса антракса и вакцин; антракоид же и псевдоантракс дали рост на средах с виноградным сахаром и мальтозой, на средах с галактозой, а также с лимоннокислым натром последние иногда давали рост, а иногда не давали. Морфологически — антракоидные палочки и псевдантраксные из синтетических сред были несколько меньших размеров, чем палочки на обыкновенном бульоне; в процессе спорообразования отклонений не обнаружено.

Чтобы выяснить, как влияет концентрация водородных ионов среды на рост микробов был произведен посев на среды с разными p_H.

Табл. 2 показывает, что сибиреязвенная палочка и обе вакцины не растут на данных синтетических средах при широких колебаниях p_H. Для псевдоантракса и антракоида лучшей концентрацией водородных ионов является 7,4, тогда как при $p_H = 6{,}4$ и 8,4 не всегда бывает рост.

Таким образом, сибиреязвенная палочка не может ассимилировать углерод, ее же сапрофитные аналоги — псевдоантракс и антракоид могут

ассимилировать углерод из синтетических углеродсодержащих сред при неорганическом азотном источнике.

Табл. 2.

		6,4	6,8	7,0	7,4	7,8	8,0	8,4
Мальтоза	Сибиреязвенная палочка	—	—	—	—	—	—	—
	Первая вакцина	—	—	—	—	—	—	—
	Вторая вакцина	—	—	—	—	—	—	—
	Псевдоантракс	±	±	++	+++	++	++	+
	Антракоид	+	++	++	+++	++	++	+
Виноградный сахар	Сибиреязвенная палочка	—	—	—	—	—	—	—
	Первая вакцина	—	—	—	—	—	—	—
	Вторая вакцина	—	—	—	—	—	—	—
	Псевдоантракс	+	+	+	++	+	+	±
	Антракоид	+	+	+	++	+	+	+

ЛИТЕРАТУРА.

1. Fischer A., Vorlesungen über Bakterien.— 2. Kisch B., Cbtf. B. I. Bd 82.— 3. Braun und Cohn-Bronner, ibid. Bd 86.— 4. Braun und Cohn—Bronner, Biochem. Ztschr. Bd. 131.— 5. Simmons, Journ. of. inf. dis V. 39.— 6. Model, Beitr. zur kl. Tbc. Bd. 71.— 7. Коляков, Труды военно-вет. иссл. лаб. т. I.

Из секции бактериологии Научно-исследовательского института профилактической медицины.—Одесса.

Изменчивость дифтерийного микроба.

Сообщение I.

Влияние солей на процесс изменчивости.

М. А. Кушнарев.

Существование отдельных видов микробов и постоянство их признаков представляют большой интерес как в теоретическом, так и в практическом отношении. Накопившиеся факты, особенно в последнее время, разрушили тот строгий мономорфизм, создателями которого являлись Kohn и Koch. Вопрос сводится к понятию о пределах, изменчивости которых может достигнуть бактерия под влиянием внешней среды. Сторонники изменчивости полагают, что переход возможен одного вида в другой вид с новой морфологической, биохимической и антигенной структурой.

Мысль, формулированная Arkwright и Hadley, о диссоциации микробов с расщеплением штамма на тип *S*, *O*, и тип *R*, не исчерпывает процесса изменчивости. Вопросы изменчивости требуют дальнейшего изучения и экспериментального подтверждения.

Если стремиться к изменчивости микробов, необходимо действовать таким образом, чтобы вызвать изменение хроматина. В этом отношении при изучении вопроса об изменчивости дифтерийного микроба нами применялся ряд солей, действие каждой из которых на микробов мы изучали как в отдельности, так и в комбинации.

Часть I.

Действие солей тяжелых металлов и цинка на дифтерийный микроб.

Действие солей тяжелых металлов и цинка изучалось в начале XX столетия Bertran'ом, Rolain'ом и др., которые пришли к тому выводу, что данные соли в очень малых количествах стимулируют размножение микробов, а также являются катализаторами различных реакций (ассимиляция, брожение). Для наших исследований мы пользовались солями марганца, железа, никеля и кобальта, которые входили в состав сред (пептонная вода, бульон), при этом изучались как интенсивность роста дифтерийного микроба, так и токсинообразование.

Разведение солей тяжелых металлов и цинка дестиллированной водой для наших опытов бралось от 1 : 5000 до 1 : 30 000.

Средой для наблюдения действия солей на рост и токсинообразование служила 1% пептонная вода, приготовленная на русском пептоне („Фармакон" Ленинградского гослаборснабжения).

Особенность этой среды заключается в том, что обычно дифтерия на ней очень слабо растет и образует незначительную, а подчас и совсем не образует пленки. Токсин на ней вырабатывается очень слабо.

Для характеристики пептона „Фармакон" мы произвели сравнительный анализ, особенно минерального состава его, и сухого пептона Merck'a

Табл. 1

Сравнительная характеристика пептонов

	Органический состав и влага		
	Влага при 105°	Общий азот	Общее количество органических веществ
Merck	6,91%	19,26%	86,76%
„Фармакон"	8,24%	14,85	87,46%

Минеральные вещества

	Калий	Натрий	Кальций	Хлор	Фосфорн. к-та	Серная к-та 130°	Марган	Железо
Merck	2,42%	— — —	2,03%	9,94%	11,65%	— — —	— — —	следы
„Фармакон"	39,37%	11,40%	1,68%	21,06%	4,68%	6,48%	не найдено	0,07%

Из табл. I видно резкое различие между минеральным составом пептона Merck'a и русского пептона „Фармакон", этим мы и объясняем отличное отношение дифтерийного микроба (штамм Wiljams — Park 19) к средам, приготовленным на мерковском и русском пептоне. В то время как процесс токсинообразования и развитие пленки на первом протекают интенсивно, на русском пептоне пленка почти не образуется, в случае же если она образуется, то быстро идет ко дну и гибнет. Культура на пептонной воде (на русском пептоне) токсина содержит мало, так что свинка гибнет лишь при введений больших количеств ее.

Полагая, что в основном причиной, задерживающей рост и токсинообразование, служат соли натрия и калия, мы пептонную воду пропускали через диализатор и освобождали ее таким образом от балласта в виде солей натрия и калия. После диализа пептон приобретал более активные свойства и образование токсина, как и развитие пленки происходили более интенсивно.

Несмотря на то, что в русском пептоне солей марганца и железа обнаружено было мало (марганец — железа 0,07%), мы полагали, что именно эти соли в очень незначительных количествах, не обнаруживаемых при химических исследованиях, и играют роль активаторов в жизненных процессах бактерий.

С этой целью был поставлен ряд опытов для проверки действия солей тяжелых металлов и цинка (на основании имевшихся наблюдений с цинком) на рост и токсинообразование дифтерийного микроба в условиях роста его на пептонной воде, приготовленной на русском пептоне „Фармакон".

Табл. 2

Сравнительная оценка действия солей тяжелых металлов и цинка на рост и токсинообразование дифтерийного микроба.

	Марганец	Железо	Никель	Кобальт	Цинк	Контроль без солей
1 : 5 000	+++	+	+–	+–	++	Рост культуры слабый. Пленка на 3-и сутки упала на дно. 20 к. с. пептон. воды $^1/_2$% не убивает свинки на 10-е сутки роста дифтерии.
1 : 10 000	+++	++	+–	––	++	
1 : 20 000	++	+	+–	––	++	
1 : 25 000	++	+	+–	+–	++	
1 : 30 000	+	+	–	+–	++	

ПРИМЕЧАНИЕ. Обозначения плюсами относятся как к процессу токсинообразования, так и к интенсивности роста.

Большее количество плюсов означает большую силу токсина на 1 $см^3$ среды, а также и интенсивный рост с образованием пленки. Минус означает отсутствие роста и образования токсина, плюс-минус означает слабый рост и слабое токсинообразование.

На основании табл. 2 мы пришли и тому выводу, что соли тяжелых металлов и цинка в небольших разделениях (не обнаруживаемых при химическом анализе) оказывают влияние не только на рост дифтерийной культуры, но и на процесс токсинообразования.

Причем существует закономерность в действии химических элементов (по Менделееву), чем выше в группе солей тяжелых металлов атомный вес, тем слабее, а иногда и вредно его действие на рост и токсинообразование дифтерийного микроба.

Чем ниже атомный вес, тем действие становится благоприятнее как на рост, так и на токсинообразование. Марганец —атомный вес 54,93 — активирует размножение и жизнедеятельность дифтерийного микроба, кобальт — атомный вес 58, 97—тормозит жизнедеятельность дифтерии.

Никель и железо занимают среднее место.

Столь большое значение солей тяжелых металлов и цинка на рост и жизнедеятельность дифтерийного микроба и сравнительно широкое распространение этих элементов в природе должно было бы оказывать, в соединении с другими солями, влияние не только на рост и жизнедеятельность дифтерийного микроба, но возможно вызывать и более глубокий процесс, ведущий к изменению морфологических и биохимических свойств указанного микроорганизма.

Дальнейшая работа была поставлена с комбинацией солей, при этом изучались морфологические и биохимические изменения под влиянием последних.

Часть 2.

Диссоциация дифтерийного микроба под влиянием солей.

Для работы мы пользовались сернокислыми солями марганца и цинка, а также натроно-фосфорной и аммонийной солями, которые прибавлялись к среде в малых разведениях. Культуры засевались на нейтральный бульон или же пептонную воду, приготовлявшуюся на различных пептонах как русских, так и заграничных фирм.

При приготовлении сред мы стремились повысить осмотическое давление внутри среды и изменить поверхностное натяжение, для этого

в среду вводились в больших, чем обычно концентрациях хлористый-натр или хлористый кальций (что давало худшие результаты).

Табл. 3

Количество солей на 100 *см*³ среды.

	Среда № 1	Среда № 2	Среда № 3	Среда № 4	Среда № 5	Среда контр.
Сернокис. марган.	0,02%	0,02%	0,01%	0,01%	0,01%	—
„ цинк	0,01%	0,01%	0,005%	0,005%	—	—
Фосфорно-аммон. соль.	0,02%	0,02%	0,03%	—	—	—
Хлористый литий (хлор. кал. 1,5%)	—	—	—	—	0,01%	—
Хлорист. натр.	0,6%	0,6%	1%	1,5%	1,5%	0,3
Концентр. вод. ионов (p_H)	6,9	6,9	6,9	7,0	7,2	7,0

Одновременно с увеличением хлористого натра мы уменьшали количества сернокислых солей марганца и цинка; соли эти, а также натронофосфорная аммонийная соль и хлористый литий, активируют рост дифтерийного микроба, изменяя и характер его (форма пленки, цвет ее, образование мути в среде). Микроскопические изменения при этом сопровождаются приобретение новых морфологических и биохимических особенностей микробов, как то: выработка токсина, характер роста колоний на агаре при пересеве и форма микробов при рассматривании их под микроскопом.

Однако в зависимости от среды происходят и некоторые колебания в характере роста; на средах №№ 1 и 2 через четверо суток при стоянии в термостате (39°) появляется резкая пигментация бурого цвета, напоминающая ржавчину.

Микроскопически при этом наблюдается резкая метахромазия—зерна, располагаясь по три-четыре в микробе, окрашены в красный цвет, оболочка красится бледно в синий цвет; окраске по Löffler'y (спиртовым раствором синьки).

На средах же №№ 3, 4, 5, метахромазия и пигментация отсутствуют, растет же дифтерия пленкой с образованием мути на третьи сутки после посева.

Явления метахромазии и пигментации на средах с 1% пептоном отсутствуют. При пересевах со среды №№ 1 и 2 на те же среды пигментация ржавого цвета сохраняется стойко.

Эти „пигментные" культуры, введенные морской свинке в количестве одной петли, вызывают смерть свинки при типичной картине дифтерийной токсемии на 2-е сутки, так что эти штаммы, несмотря на изменение внешнего своего вида, остаются токсигенными.

При пересеве на пептонную воду, пигментированной культуры последняя очень слабо растет; с прибавлением же незначительных количеств (0,005) сернокислого марганца, рост усиливается.

При пересеве дифтерийной культуры со всех сред как с пептонной воды, так и с нейтрального бульона, на обычный мясо-пептоннный агар-агар образуется два вида колоний, отличающихся друг от друга макроскопически и микроскопически.

Тип первый предс-авляет собой обычный дифтерийный микроб с резкой зернистостью при рассматривании его под микроскопом; тип второй резко отличается от первого—на агар-агаре растет крупными

колониями серо-желтого цвета со вдавлением в центре и ободком более светлым и с ясно выраженным отграничением одной колонии от другой.

Микроскопически тип второй — короткая палочка, без зернистости, в редких случаях с одним зерном, по сравнению с обычной дифтерийной палочкой—более грубая. Часто микроскопически мы наблюдали и другую картину: палочку с резко увеличенными зернами, выходящими за предел оболочки и стремящимися организоваться в новое микробное тело — типа кокков. В препарате наблюдается характерный распад зерен с переходом в диплококки и гроздекокки—образовавшихся как бы за счет волютина.

При пересеве культуры на агар-агар в чашках Petri, удалось выделить в чистом виде первый и второй тип дифтерийной палочки.

Придерживаясь классификации Hadley, мы условно назвали первый тип *S* (токсигенный) и второй тип *R* (атоксигенный), для подтверждения верности этих утверждений штаммы первого и второго типа дифтерийного микроба в чистом виде проверены были на морских свинках.

Табл. 4

	Тип 1-й *S* токсиген.	Тип 2-й *R* атоксиг.		Тип 1-й *S* тогсиген.	Тип 2-й *R* атоксиг.
	Местная			Общая реакция	
Морск. свин. № 1 — 2	Некроз	Норма	Свин. № 11—12	Смерть	Жива
„ „ „ 3 — 4	„	„	„ „ 13—14	„	„
„ „ „ 5 — 6	„	„	„ „ 15—16	„	„
„ „ „ 7 — 8	„	„	„ „ 17—18	„	„
„ „ „ 9 — 10	„	„	„ „ 19—20	„	„

Контрольные свинки № 21—22 при пробе на местный некроз и № 23—24 при внутрибрюшинном введении (проба на общую реакцию) подтвердили токсигенность первоначальной дифтерийной культуры, из которой мы выделили первый и второй тип.

Для определения местного действия наших штаммов 1 и 2 мы вводили внутрикожно свинкам по 0,1 *см*³ 24-часовой агаровой культуры, смытой 10 *см*³ физиологического раствора. Все штаммы № 1 (токсигенный) давали через 24—36 часов явления некроза, свинки же, получившие штамм № 2 (атоксигенный), не обнаружили местно никаких отклонений от нормы. При внутрибрюшинном введении свинкам штамма № 1—последние гибли через 36—48 часов при типичной картине дифтерийной токсемии; штамм же № 2 никаких явлений не вызывает.

Количество культуры — большая петля, разведенная в двух *см*³ физиологического раствора.

Биологическая проверка на животных наших штаммов подтвердила диссоциацию первоначальной культуры на два типа—токсигенный и атоксигенный.

В отдельных случаях при пересевах штамма № 2—атоксигенного на 1% пептонную воду (русский пептон — „Фармакон“) с прибавлением алюминиевых солей, аммонийных солей железа и небольших количеств глюкозы или крахмала ($^1/_2$%) мы наблюдали переход дифтерийной палочки в диплококки и стафилококки.

При пересевах полученного кокка на обычные среды, последний на твердых средах давал бело-сероватый рост, с блестящей поверхностью на жидких средах — муть, на поверхности же тяжи, но пленки не образовывал; на мартеновском бульоне давал типичную дифтерийную палочку.

Желатину не разжижает, молоко не свертывает; индол и сероводород не образует. По систематике Migula напоминает *micrococcus candicans Flügge*.

Переход в кокковые формы дифтерийных микробов мы получали не закономерно и чаще всего—работая с лабораторными штаммами.

В последнее время нам удалось выделить *Einzelkultur* и дальнейшую проверку полученных результатов с диссоциацией дифтерийного микроба вести с культурой, полученной из одной клетки.

Выводы.

1) Применяя очень слабые растворы солей, можно активировать рост дифтерийного микроба а также

2) диссоциировать первоначальный штамм на токсигенную и атоксигенную культуры.

3) Незакономерно удается получать из дифтерийного микроба кокковые формы (стафилококки и диплококки).

4) Легче поддаются диссоциации и изменчивости лабораторные штаммы.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Hadley Ph. J of inf. dis. 40, № 1 1927 г. 2. Arkwright J. of Path. a Bact. 24, 1921. Златогоров. Об изменчивости микробов. Кубанский н-мед. журнал том X—XI 1929 г. 4. Утенков и Сутеев. „Труды I Съезда микробиологов", стр. 107—112. 1929 г. Bertran. Bul. de Soc. Chémique, стр. 262 и стр. 400. 1912 г.

Из лабор. Украин. ком. по охране водоемов. Одесса.

Микробиологическая и биохимическая очистка сточных кожевенных вод активным илом.

М. А. Кушнарев.

За время войны научная мысль по вопросу об очистке сточных вод замерла, за исключением в САСШ и Англии, где в этот период и были проведены основные исследования по очистке сточных вод активным илом. В СССР изучение этого вопроса проводилось в период с 1914 по 1922 гг. (Строганов, Горовиц-Власова и др.) и продолжено было, до последнего времени, Московским комитетом водоохранения. Так (выпуск 6-й трудов ЦК водохранения за 1927 год) опубликована работа Кабаковой и Калабиной по очистке сточных вод активным илом.

Микроскопические данные исследования сточных вод указывают, что последние заселены бесчисленным количеством бактерий с преобладанием гнилостных форм; активный же ил богат нитрифицирующими формами (Фовлер, Руссель, Горовиц-Власова и др.). По данным различных авторов (Винслеов, Гатон, Ардерн) количественная характеристика сточных вод до и после очистки выражается в след. цифрах: до очистки—1070—340, после очистки—90—14. В процентах уменьшение количества бактерий в очищенной воде достигает 93%.

Процесс уменьшения количества бактерий протекает параллельно с биохимическим изменением сточной воды и зависит в основном от процессов нитрификации.

Наши опыты по лабораторному изучению микробиологических, физико-химических и биохимических процессов, происходящих в сточной воде, при очистке ее были поставлены в лаборатории Украинского комитета по охране водоемов (в Одессе) и проводились с жидкостями общего стока 2-го и 3-го кожзаводов гор. Одессы.

I. Химический состав сточной жидкости.

Наибольшее количество воды получается после 28-часовой отмочки сырья (около $^1/_3$). Вода эта спускается в общий сток и состав ее следующий: растворимые и нерастворимые белки, клетчатка, до $^1{}_2$ *г* сернистого натра на литр воды и огромное количество поваренной соли (до 400 *кг*). Жидкость зольного отделения содержит большое количество извести, в виде взвеси, продукты распада белка, вплоть до аммиака, немного волоса и грязи. Слабые отходные, дубильные соки ($p_к$-6) и дубильные осадки, состоящие из выпавших таннидов и их дериватов (галловая к-та, пирогаллоловая) — до 10%.

Все эти жидкости с большой примесью клетчатки и хозяйственными водами образуют сточные кожевенные воды, служившие нам объектом изучения.

В сточной воде красного дубления находится много осадков из растительного материала, употребляющегося при приготовлении соков, и при аэрации активным илом быстро разлагающегося. Пробы для анализа химического состава сточных вод брались в период с ноября 1929 года по ноябрь 1930 года и дали следующие результаты. Реакция резкощелочная, количество децинормальной соляной кислоты, нужной для нейтрализации щелочности в 1 литре исследуемой сточной воды, равняется 360—400 *см*³. Запах — резко гнилостный. Плотный остаток — 7613 — 4660 *мг* на литр; потеря при прокаливании — 2,08 *г* на литр.

Органические вещества (2,08 *г* на 1 литр):

Аммиак солевой	456,6 *мг*. на 1 литр.
Аммиак альбуминный	12,18 „ „ „ „
Нитриты и нитраты	незначительные следы.
Сероводород	223 *мг* на 1 литр.
Таннины	358 „ „ 1 „

Присутствие сероводорода и таннидов в сточной воде, наряду с органическими веществами и аммиаком, указывает на то, что микробиологические процессы распространяются не только на окисление органического субстрата, но и на окисление сероводорода. Таннины же подвергаются воздействию специального грибка *Aspergillus niger*.

II. Микрофлора кожевенных сточных вод

Для исследования на микробную флору пробы сточной воды брались в различные периоды года. Наблюдения над изменением количества бактерий в различные периоды года дали следующие результаты:

Ноябрь	947 000 бактерий в 1 *см*³.
Декабрь	756 000 „
Январь	2 000 000 „
Февраль	3 000 000 „
Март	6 000 000 „
Апрель	9 000 000 „
Май	18 000 000 „
Июнь	32 000 000 „
Июль	44 000 000 „

В сентябре начинается падение количества микробов в сточной воде. Данные эти несколько отличаются от полученных при количественном определении бактерий в сточных водах Бердичевского и Васильковского кожзаводов, где колебания наблюдались в пределах до 2 млн. бактерий в 1 *см*³. (Труды Всеукраинского комитета по охране водоемов, вып. I, Одесса, Я. Ю. Бардах).

Методика определения количества микробов—обычная, счет бактерий—через 48 часов.

Классифицируя бактерии по физиологическим группам, мы получили следующие данные:

Гнилостные	Вызыв. брож. мочевины	Денитрифиц.	Нитрифиц.	Тионово-кисл.
1 000 000	10 000	10 000	отсутствуют	
1 000 000	10 000	10 000	„	

Вышеприведенные данные (средние из 5 проб сточной воды 2-го Кожзавода красного дубления) показывают, что преобладают гнилостные формы, денитрифицирующие и микробы брожения мочевины. Нитрификаторы и тионово-кислые не обнаружены.

Однако, на средах Bejerinck и Натансона нам удалось в период апреля—мая месяца выделить тионово-кислые бактерии.

Методика определения количества микробов, принадлежащих к той или иной физиологической группе, заключалась в том, что мы испытуемый материал разбавляли до 0,001 $см^3$ и наблюдали процесс (окисление сернистых соединений, или другой какой-либо); в случае положительном, мы заключали, что в этом количестве материала должна находиться, по крайней мере, специфическая бактерия; при пересчете на 1 г бактерий должно быть не менее 10000. (Метод Giltner'a и Schturmer'a, дающий возможность определить минимум посевного материала, при котором еще наблюдается на элективных средах течение процесса). В качестве элективных средств применялись: для нитрификации — среда Виноградского с серно-кислым амонием; для денитрификации—среда Hiltner; для брожения мочевины—среда Bejerinck'a (мясной бульон + 10% мочевины), для гниения 1%-ый водный раствор пептона—Witte и для определения тионово-кислых бактерий среда Bejerinck'a или Натансона. Реакция считалась положительной в случаях образования при нитрификации—нитритов, при денитрификации—газа, при брожении мочевины и гниении—аммиака и при окислении сернистых соединений—серной кислоты.

Наряду с банальными видами гнилостных бактерий из сточных кожевенных вод выделен грибок *Aspergillus niger*, растущий на элективной среде, в которой единственным источником углерода является таннин. Максимальное содержание таннина, при котором еще возможно воспитывать этот грибок, достигает 20%. В чистом виде посевами из сточной воды на мясо-пептонный агар удалось выделить: *Micrococcus luteus, Sarcina flavae, Micrococcus pyogenes albus, B. mesent., B. septic. haemorhagicae Huppe, B. Streckeri, B. paracoli, B. coli.* Кроме того наблюдались еще *серобактерии* и другие.

Несмотря на указания, что *B. sept. haemorhag. Huppe* является патогенным для птиц, наши опыты с заражением голубей указанным видом микроба не дали положительных результатов. Выделенных два вида №№ 1 и 2 не представлялось возможным определить по имевшимся определителям Matzuschita, Neumann'y и Lehman, и поэтому мы даем краткую характеристику их:

Микроб № 1—подвижная спороносная палочка, на агаре образует маленькие, круглые колонии оранжево-желтого цвета, на бульоне растет зернистой пленкой, не мутит и осадка не образует, сильно выделяет аммиак, молоко не изменяет, желатину не разжижает, на картофеле растет поверхностно по штрихам.

Микроб № 2—круглые колонии сарцин, на агаре—серо-желтый цвет, бульон мутит, зеленовато-желтый ободок у стенок, молоко петонизирует, сероводород и аммиак не образует.

Микробы № 1 и 2 при проверке на патогенность дали отрицательные результаты. Отношение к сахарам—не постоянное.

Виды эти подлежат более тщательному изучению.

Из сточной жидкости удалось выделить кишечную палочку и *B. paracoli.* Оба эти вида оказались резко патогенными, опытные свинки после введения внутрь брюшины или в кровь разведения указанных культур гибли с резко выраженными явлениями на вскрытии.

Микробы №№ 1 и 2 выделены были не только обычным методом посева на агаровой пластинке, но выделялись также путем посевов непосредственно на сточную кожевенную воду с прибавлением 2% агара. Среда эта являлась как бы элективной для развития этих видов микроорганизмов, ибо другие банальные формы, выделенные из сточной воды, на этой среде не росли.

Нахождение в сточной воде кишечной палочки и *B. paracoli* привело нас к постановке опыта с определением титра *B. coli* для выяснения степени загрязнения указанных вод. Титр устанавливался по Ejckmann'y. После нескольких месяцев исследования выяснилось, что титр *coli* не показывает больших колебаний; поэтому материал брался в разведениях с коэфициентом 10:0,1; 0,01; 0,001; 0,0001 и т. д.

Результаты представлены в таблице:

Табл. А.

Вода	0,01	0,001	0,0001	0,00001	0,000001	0,0000001
Вода № 1	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Нет
Вода № 2	„	„	„	„	„	„
Вода № 3	„	„	„	„	„	„
Вода № 4	„	„	„	„	„	„

С санитарной точки зрения вышеприведенная таблица подтверждает опасность загрязнения сточной кожевенной водой для окружающего населения в эпидемиологическом отношении.

Активный ил и очистка сточных вод.

Лабораторные опыты по получению активного ила были начаты в 1929 г. и велись в узких высоких цилиндрах, емкостью в 500 и 1000 $см^3$, через которые беспрерывно пропускался воздух посредством водоструйных насосов (отрицательное давление).

Весной сего года было приступлено к очистке сточных вод одесских кожзаводов (описание этих вод дано выше) активным илом, полученным с полей орошения. Сточная вода аэрировалась вместе с активным илом, причем отношение сточной воды к илу равнялось 5:1. Через несколько дней аэрации с активным илом вода окончательно теряла свой гнилостный запах, становилась бесцветной, прозрачной, аммиак исчезал и появлялись нитриты и нитраты. Масса активного ила по мере повторения очистки сточной кожевенной жидкости накоплялась за счет осадков (кожевенной воды), принимала коричневый цвет, но свои активные свойства не теряла. Очищенная же вода, сохраняя все признаки чистой воды, приобретала несколько коричневый цвет. Так как активный ил не терял свои свойства очищать сточную воду после прибавления к нему осадков из кожевенной сточной воды, то были поставлены опыты очистки смесью ила полей орошения (30%) и ила кожевенной воды (70%). Эта смесь обладала такими же активными свойствами быстро очищать сточную воду, как и ил полей орошения, взятый в 100%. Активность этой смеси объясняется тем, что деятельность некоторых групп микроорганизмов (нитрифицирующие, тионово-кислые и др.), находящихся в иле полей орошения „активировала“ ил кожевенных вод.

Экономический эффект от очистки сточных вод смесью, в которой количественно преобладает ил кожевенной воды, очевиден. Попытки получить активный ил путем аэрации одних только осадков кожевенных вод оказались безрезультатными. Для опытов брался ил из общих стоков Бердичевского, Васильковского и Одесских кожзаводов, но ни один из этих илов активировать не удалось, хотя продувание посредством водоструйных насосов было довольно длительно. Объяснение этому факту можно дать только в том случае, если произвести исследование ила и сточной воды на присутствие специфических микроорганизмов. Нитрифицирующие в иле и сточной воде этих заводов найдены не были; тионово-кислые бактерии, играющие большую роль при окислении сероводорода, были находимы в незначительном количестве и незакономерно.

Одновременно с очисткой активным илом нами ставились опыты по очистке на шлаковых окислителях и предварительные данные подтверждают преимущества более быстрой и энергичной очистки активным илом.

Основным материалом для брожения в активном иле под влиянием микроорганизмов являются белки и огромные количества клетчатки, ко-

торые поступают в сток после обработки кожи. Клетчатка представляет собой чрезвычайно стойкое соединение и разложение ее в течение нескольких часов заслуживает особого интереса. Ряд работ, посвященных этому вопросу (Исаченко, Горовиц-Власова, Ройзен, Рубенчик, Pringsheim) с достаточной полнотой освещают процесс аэробного разложения клетчатки. Следующие микроорганизмы принимают участие в быстром и энергичном разложении клетчатки в активном иле (очистка сточных вод полей орошения): *Actinomyces melanoroseus, melanociclus, melanosporus.*

Целлюлезные бактерии в симбиозе с нитрифицирующими оказались способными быстро разлагать клетчатку, несмотря на происходящие процессы нитрификации в том же активном иле. Макринов и Степанова подтвердили, что в процессе распада торфа (клетчатка) при широком доступе воздуха и достаточном увлажнении можно добиться обильного размножения целлюлезных и нитрифицирующих микробов. Наши данные совпали с вышеуказанными литературными данными и при аэрации происходило накопление нитрифицирующих бактерий, играющих огромную роль в минерализации сточных кожевенных вод, наряду с накоплением целлюлезных бактерий, разлагавших клетчатку.

Тионово-кислые бактерии.

Этот вид микроба, выделенный на среде Natanson'a в чистой культуре, является микробом, играющим особую роль в активном иле, минерализуя сернистые соединения, обильно находимые в сточной кожевенной воде в результате глубокого распада органических веществ. Эта группа микробов широко распространена в природе и описана многочисленными авторами (Bejerinck, Натансон, Исаченко, Ланге-Поздеева, и др.).

Тионово-кислые микробы, впервые выделенные из кожевенной воды, были нами более подробно изучены. Они представляют собой коротенькую палочку, хорошо растущую на синтетической среде Натансона, и быстро, энергично окисляющую гипосульфит до сульфатов. В сточной жидкости под влиянием этого микроба, благодаря его окислительным способностям, сероводород превращается в сульфаты, по след. формуле: $2H_2S + O_2 = H_2SO_4$ (в водном растворе). Как было указано выше тионово-кислые бактерии чаще всего удавалось выделять в период времени апрель—май, когда они усиленно размножаются в сточной жидкости. Рост их на средах характеризуется после нескольких пересевов (2—3) образованием белой пленки плотной, состоящей из микроорганизмов и окисленного гипосульфита. Среда под влиянием микроорганизма становится кислой, благодаря образовавшейся серной кислоте.

Подразделение микроорганизмов, населяющих активный ил, по физиологическим группам дает след. результаты:

Табл. Б. (колич. на 1 $см^3$).

	Нитриф.	Денитриф.	Гнилостн.	Вызыв. брож. мочевины	Тионово-кислые
До аэрации . . .	100	1 000	1 000	1 000	—
Активный ил . .	1 000 000	100	Нет	100	10 000
До аэрации . . .	100	10 000	10 000	1 000	100
Активный ил . .	1 000 000	1 000	Нет	Нет	100 000
До аэрации . . .	1000	10 000	10 000	10 000	100
Активный ил . .	1 000 000	1 000	Нет	100	10 000

Методика определения количества микроорганизмов, принадлежащих к той или иной физиологической группе, была Hilther и Sturmer, выше нами описанная.

Таблица показывает, что в активном иле находятся виды микробов, играющие специфическую роль в минерализации органических веществ. Ил, не подвергшийся аэрации, этими свойствами не обладает.

Очищенные сточные воды кожевенных заводов по своему микробному составу близко подходят к микробному составу активного ила. Качественный анализ по физиологическим группам очищенной сточной воды подтверждает это.

Табл. В. (в 1 $см^3$)

	Гнилостн.	Денитриф.	Нитриф.	Вызыв. брож. мочевины	Тионово-кислые
Не очищенн. вода	1 000 000	10 000	Нет	1 000	Нет (изр. нах.)
Очищенн. (4 часа)	1 000	100	10 000	100	10 000
„ (6 ч.)	Нет	1 000	10 000	Нет	10 000
„ (12 ч.)	Нет	100	1 000 000	Нет	100 000
„ (24 ч.)	Нет	Нет	1 000 000	Нет	100 000

Количество микробов, растущих на мясо-пептонном агаре (банальные формы), в несколько сот раз уменьшается после очистки.

Сточная вода, попадая под действие активного ила, подвергается комбинированному действию физико-химических и биохимических процессов. Физико-химические факторы ведут к изменению свойств воды (цвет, вкус, прозрачность, удельный вес, соотношение между органическими и неорганическими веществами и т. д.). Однако между физико-химическими свойствами воды и населяющим ее миром микроорганизмов существует теснейшая связь, и микробиологический анализ, давший новую физиологическую характеристику, служит верным доказательством и методом в деле характеристики степени и характера загрязнения и очистки сточной кожевенной воды.

Тот факт, что в очищенной воде (4 — 6 час. аэрации) находились еще гнилостные микробы и микробы, сбраживающие мочевину, может быть объяснен тем, что в сточной воде мы еще после 4 и 6 часов очистки находим некоторое количество органических веществ; возможно также, что загрязнение происходит в период между моментом окончания очистки (летнее время и не вполне стерильные условия аэрации) и моментом высева.

Вода, очищенная активным илом, была подвергнута химическому анализу. Результаты анализов очищенной воды аэрацией в течение 6, 12 и 24 часов сравнительно с неочищенной водой сведены в таблицах А и В.

Наши результаты не отличаются от полученных данных Кабаковой и Калабиной (данные о 4-час. очистке не приведены нами, ибо достаточно разработаны в работе указанных авторов.

Через 4 часа после начала аэрации происходит резкое понижение окисляемости и полностью исчезают альбуминоидный и солевой аммиак как в случае очистки илом полей орошения, так и в случае очистки смесью его с илом кожевенных вод.

Из наших таблиц видно, что как сероводород, так и гипосульфит в очищенной сточной воде отсутствуют уже через 4 часа. Это подтверждает активную деятельность тионовых бактерий, окисляющих сероводород и гипосульфит полностью до серной кислоты в течение 4 часов (гипосульфит — до солей серной к-ты).

Табл. А. Вода № 1

Сырая неочищ.	Очищенная вода				Примечание
	4 часа	6 часов	12 часов	24 часа	
Цвет—грязно-желт.	Прозрачн.	Прозрачн.	Прозрачн.	Прозрачн.	
Запах—гнилостн.	Нет	Нет	Нет	Нет	
Щелочность—360	60	60	50	50	$см^3$ 1 на $л$
Орг. вещества прокаливанием—2,04	0,88	0,18	0,18	0,10	в $г$ на $л$
Перманганатом — 2,84	0,16	0,18	0,09	0,08	„
Плотный ост. — 4,6	1,13	1,16	2,00	1,88	„
Аммиак минер. — 58,5	0	0	0	0	
Аммиак белков—18,4	0	0	0	0	
Нитриты 0		Следы	Следы	Следы	в $мг$ на 1 $л$
Нитраты 0	300	300	330	340	
Сероводорода — много	Нет	Нет	Нет	Нет	
Гипосульфита — 1,06	0,002	0,002	0,002	0,001	

Табл. В. Вода №№ 2, 3 и 4

Сырая неочищ.	Очищенная вода				Примечание
	4 часа	6 часов	12 часов	24 часа	
Цвет—грязно-желтая-мутная	Прозрачн.	Прозрачн.	Прозрачн.	Прозрачн.	
Запах—гнилостный	Нет	Нет	Нет	Нет	
Щелочность — 400	70	60	60	50	$см^3$ на 1 $л$
Орг. вещества: Прокаливанием — 1,72	0,106	0,11	0,10	0,09	$г$ на 1 $л$
Перманганатом — 3,46	0,316	0,302	0,290	0,290	$мг$ на 1 $л$
Плотный остаток — 4,53	1,1	1	0,90	0,85	в $г$
Аммиак: Минеральный—68	0	0	0	0	
Белковый—54	0	0	0	0	
Нитриты 0	0,4	0,4	Следы	Следы	
Нитраты 0	443	450	600	600	$мг$ на $л$
Сероводорода — много	Нет	Нет	Нет	Нет	
Гипосульфита (по израсх. иоду) — 1,05	0,01	0,002	0,002	0,002	

В работе Калабиной и Кабаковой, как и в ряде других работ, не приводится данных об окислении сероводородом, ибо все процессы окисления относят за счет деятельности нитрофицирующих бактерий.

Процессы нитрификации по нашим данным идут более интесивно, чем это показывают вышеозначенные авторы в табл. № 11 их работы. Изменение в химическом составе очищенной кожевенной воды параллельно с изменением количественной и качественной характеристики микрофлоры подтверждает тесную связь между биохимическими и физико-химическими процессами, происходящими при очистке аэрацией при помощи активного ила.

Из вышеприведенных таблиц, характеризующих распределение микробов по физиологическим группам в очищенной и неочищенной воде, видно, что наряду с процессом минерализации, протекают процессы денитрификации и процессы протео- и пептолитические. Протео- и пептолитические процессы достаточно подробно описаны рядом авторов (Рубенчик, Горовиц-Власова), и поэтому мы ограничиваемся указанием на факт наблюдения этих процессов в сточных кожевенных водах.

Наше внимание было обращено на процессы, связанные с очисткой сточной воды, а именно на бактериофагию и роль простейших. Мы их рассматриваем как процессы, подлежащие изучению, в связи с очисткой сточных вод, в частности кожевенных, и поэтому ограничиваемся только некоторыми предварительными данными.

Феномен бактериофагии и простейшие при очистке сточных кожевенных вод.

Бактериофаг широко распространен в природе. Его находят всюду, где возможен контакт с испражнениями людей и животных. Поэтому бактериофаг должен находиться и в сточных водах. Zdansky находит бактериофаг почти в каждой пробе сточных вод. Там же, где воды составлены на 50% из кожевенных, металлических и химических — бактериофаг, благодаря вредному действию различных реагентов, не всегда выделялся (Nakashim'a).

Наш опыт с выделением бактериофага из сточных кожевенных вод был поставлен след. образом: 500 куб. сточной жидкости, в смеси с 1% пептона оставлялось при 37° в термостате на сутки, после чего фильтровалось через свечу Chamberland'a. Фильтрат затем прибавлялся в количествах от 0,1 $см^3$ до 3 $см^3$ к 24-часовым культурам палочек дизентерии Shiga, брюшного тифа, паратифа *A* и *B* и кишечной палочки.

Фильтрат с культурами оставлялся в термостате (37°) на 18 часов. Результаты, которые мы считаем предварительными, ориентировочными, т. к. опыт был поставлен только дважды, были получены положительные с *coli* и *typhus* - бактериофагами.

Отсюда мы заключили, что феномен бактериофагии в процессах очистки сточной кожевенной воды должен иметь место.

Простейшие в загрязненных водах не развиваются, за исключением личинок эристодес и полисапробов. Речь идет о загрязненных кожевенных водах, кои мы изучали.

Активный ил при изучении его под микроскопом показал большое обилие простейших в большинстве случаев полисапробов и альфо-мезосапробов, а именно: *Heliozoa*, *Ciliata*, *Epistilis sp.*, *Callidina elegans Erbger'a*, *Flägelata* и другие.

Все эти виды простейших, как удалось доказать, при экспериментальном выделении их в смеси с микробами, питаются бактериями. Этот факт дает нам основание полагать, что в процессах очистки сточных, грязных вод, простейшие принимают участие в уничтожении микробов, живущих в основном за счет органических веществ.

Уничтожение микробов происходит энергично при прибавлении активного ила к загрязненной воде. В очищенной же воде простейшие не размножаются, быстро гибнут и процессов „пожирания" введенными простейшими микробов не наблюдается. Процесс уничтожения гнилостных форм облегчается тем, что благодаря минерализации (нитрифицирующие и тионово-кислые) гнилостные формы лишаются питательного субстрата и становятся более податливыми для простейших. Прямой микробиологический

подсчет подтверждает участие простейших в уничтожении банальных форм микроорганизмов в сточной воде. В очищенной воде микробиологический подсчет по физиологическим группам дает отрицательные данные с точки зрения роли простейших.

Выводы.

1. Химический и микробный состав сточных кожевенных вод подтверждает резкое загрязнение последних (аммиак, гнилостн.)

2. Вода, подвергшаяся очистке активным илом, приобретает другой химический состав и меняет микрофлору, (тионовые, нитрифицирующие). Полная очистка наступает через 12 часов.

3. С санитарной и эпидемиологической точки зрения очищенная вода соответствует гигиеническим нормам и может быть использована рационально для производственных целей.

4. В очистке принимают участие простейшие, а также процессы бактериофагии. Оба эти явления подлежат дальнейшему изучению.

5. Тионовокислая бактерия, выделенная нами из сточных кожевенных вод и описанчая вкратце впервые в данной работе, принимает активное участие в процессах окисления сернистых соединений.

6. Биохимические процессы могут быть сведены к процессам нитрификации, брожения клетчатки и окисления сернистых соединений.

ЛИТЕРАТУРА.

В. Ф. Иванов. Очистка городских сточных вод, 1929 г.—Л. Ф. Кабакова и Калабина. Материалы по очистке вод кожевенн. заводов 1927 г.—Я. Я. Никитинский. Материалы по очистке вод кож. заводов 1927 г.—Н. Ю. Бардах. Микробиологические данные по исследованию сточных вод Бердичева и Василькова 1930 г.- Хлопин. Загрязнение проточных вод хозяйственными и фабричными отбросами 1901 г.— М. Б. Ройзин. Bicti Науково—Дослідчої Катедри Біології м. Одесі, стр. 61 — 64, 1929 г.—Горовиц-Власова. Врачебная газета 1922 г., Профилактическая медицина №№ 7 — 8, 1926, Санитарная техника №№ 3 — 4. 1926 г.—С. Н. Строганов. Обзор современного состояния очистки сточных вод посредством искусственной аэрации. Макринов и Степанова—Архив биологических наук 1930 г. — Ланге-Поздеева. Архив биологических наук, в. 2, т. 30, 1930 г. — Буяновская. Журнал микроб. и иммунобиологии т. 7, в. 1, 1930 г. —З. Я. Вакcман. Успехи биологической химии в. 3, 1925 г.— Омелянский. Практическое руководство по микробиологии, стр. 201 - 204, 211, 1922 г. — Исаченко. Известия росс. гидролог. ин-та № 1 — 3, стр. 164, 1921 г. — H. Pringsheim. Zeitsch. f. physiol. Chem. B, 78, S. 266. 1918, Biolog. B. 310 S. 65. — Zdansky. Z. f. Hyg. Bd. 103. 1914, Nakashima, Cent. f. Bact. I Orig. Bd. 94. 1925. Gorovitz-Wlas. Zeitsch. f. Hyg. Bd. 105, 1925.

Из паразитологической лаборатории Ленинградского ветеринарного института, протозоологического отделения Бактериологического института Вет. управления Наркомзема Т. С. С. Р. и терапевтического отделения лечебницы врачей-специалистов при Комитете биржи труда г. Казани.

К вопросу о заболевании кишечника у человека, вызванном *Octomitus*.

Г. И. Перекропов и П. И. Степанов.

Большое количество больных, обращающихся в лечебницу врачей-специалистов с жалобами на расстройство желудочно-кишечного тракта и особенно интермиттирующий характер у них поносов, трудно поддающихся обычным методам лечения, невольно заставило нас обратить внимание на эти случаи. Из 1211 случаев исследований каловых масс у таких больных, произведенных нами в продолжении года, в 35 мы нашли в их кишечнике жгутиковые формы паразитов из класса *Protozoa*. Из числа вышеупомянутых случаев обнаружения в кишечнике больных жгутиковых форм в одном мы встретили паразитов, близко напоминающих кишечных трихомонад (первоначально и принятых нами за них); но после тщательного исследования фекальных масс больного, произведенного в лаборатории Института, паразиты эти по количеству у них жгутов были отнесены нами к *Diplozoa* к порядку *Diplomonadidae* и к роду *Octomitus*.

Найденные нами в свежих фекальных массах флагеллаты с 8 свободными бичами находились в кишечнике у одного больного крестьянина села Сухой Реки, Казанского уезда, Ф. П. И., 32 лет, приказчика хлебной лавки в г. Казани.

Этот больной обратился в лечебницу 18/VI—1930 г. с жалобами на упорно протекающие, повторяющиеся 2–3 раза в сутки поносы, боли в области кишечника, желчного пузыря и печени. Из анамнеза больного выяснилось, что поносы у Ф. появились с первых чисел февраля 1930 г., сначала сопровождались умеренной болезненностью кишечника, повторялись 3—4 раза в сутки, а фекальные массы были жидкими, с умеренным количеством слизи и ни разу не содержали крови, что у Ф. опорожнение кишечника не происходило полностью, и наблюдались слизистые выделения с примесью кала из анального отверстия и после акта дефекации. До 15/VI больной Ф. неоднократно обращался со своей болезнью к врачам г. Казани, которые у него находили хронический колит, и временно получал улучшение, но полного излечения не наблюдал. Иногда поносы и боли под влиянием лечения настолько улучшались, что сменялись даже запорами по 2—3 дня. Ф. также отмечал, что поносы иногда прекрашались и самостоятельно, но при условии строгого соблюдения диэты. Все же иногда, как отмечал больной, не помогали и диэта и лечение, и поносы 2—3 раза в сутки продолжались по неделе и больше. Фекальные массы в это время были жидкими, не вонючими и сопровождались обострением болезненности в кишечнике, что принуждало больного временно прекращать свою работу в лавке, находиться в постели, употреблять грелки на область живота и принимать опий и висмут с салолом. За последнее время такие периодические обострения у него кишечного заболевания стали учащаться, светлые безболезные промежутки стали более короткими, и последние две недели поносы тянулись беспрерывно, повторяясь от 2 до 4 раз в сутки, сильно изнуряли больного, мешали его работе в лавке, так влияли на его психику, что Ф. стал себя считать „неизлечимо больным“ и что „у него стал развиваться туберкулез кишечника“. о котором он думал на основании предположения, высказанного ему одним врачом, у которого он лечился ранее.

Из анамнеза больного Ф. было выяснено, что он до 20 лет жил дома и занимался сельским хозяйством. В детстве болел корью и, очевидно, скарлатиной, золотухой, был третьим в семье и рос все время хилым ребенком. С 20 лет начал работать на фабрике валяной обуви в г. Казани, но благодаря слабости здоровья скоро прекратил эту работу и через год поступил приказчиком в хлебную лавку. В 1918 году перенес сыпной тиф и в 1922 году болел малярией, от которой лечился в продолжении 2 месяцев и которая у него ежегодно возобновляется весной и осенью, но протекала сравнительно легко и быстро поддавалась лечению хинином. Больной Ф. женат, имеет 2 детей: жена и дети здоровы. Отец и мать больного живы и занимаются на родине больного сельским хозяйством. Брат больного погиб в гражданскую войну, а сестра жива и имеет одного здорового ребенка. Алкоголем больной Ф. не злоупотребляет. Курить бросил уже 2 года. *Lues* отрицает. Больной Ф. П. И. среднего роста, физически развит умеренно. Видимые слизистые оболочки бледны. Цвет лица бледный с желтоватым оттенком. На коже шеи, в области шейных лимфатических желез с той и другой стороны имеются кожные старые рубцы после перенесенной в детстве золотухи. Лимфатические шейные железы несколько увеличены, плотны и не болезненны при пальпации. Подкожный жировой слой и мышцы развиты плохо. Костная система и суставы развиты нормально. Рефлексы несколько повышены. Нервная и сосудистая система без патологических изменений. Пульс 72—74 в минуту, ритмичен и хорошего наполнения. Сосудистый пучок без изменения. Границы сердца несколько расширены, и у верхушки сердца выслушивается систолический шум, а на легочной артерии акцент. В левой верхушке легкого старый закончившийся туберкулезный процесс. Печень немного увеличена, плотна и при пальпации не болезненна. Область желчного пузыря болезнена при пальпации, но желчный пузырь не увеличен. Селезенка увеличена, выдается из-под края реберной дуги на 3 сантиметра. Она при пальпации не болезненна и плотна—вследствие хронически протекающей малярии. Границы желудка нормальны, и со стороны этого органа патологических изменений не отмечено. Аппетит у больного вполне удовлетворительный. Со стороны мочеполовой системы патологических изменений не найдено. При пальпации области живота отмечается болезненность по ходу ободочной, *S-Romanum* и прямой кишки. Область анального отверстия ничего патологического не представляет. Видимая слизистая оболочка прямой кишки без ссадин и изъязвлений, но гиперемирована и покрыта умеренным количеством слизи и остатками фекальных масс. Ректоскопия, за неимением инструмента, произведена не была. 19/VI исследование желудочного сока и мочи не дало ничего ненормального, 20/VI *R. W.* дала отрицательные результаты, 21/VI рентгеноскопия легких показала фиброзный процесс в левой верхушке, увеличение перибронхиальных желез, одиночные затемненные участки величиной с горошину в правом легком и плевральной спайке в нижней доли левого легкого.

19/VI исследование фекальных масс показало присутствие в них жгутиковых паразитов, и для окончательного выяснения их вида больному *Ф.* было предложено прийти в лабораторию института для получения от него свежего *faeces*. 22/VI при исследовании свежей капли слизи и частичек каловых масс в физиологическом растворе в них было найдено большое количество образований, обладающих быстрой подвижностью, каковая у одних была поступательного характера, у других как бы вращательного. Поступательное движение и более оживленное наблюдалось у паразитов, имевших или грушевидную форму, или веретенообразную, у которых передний конец был закруглен, а задний удлинен и заострен. Более медленные движения наблюдались у паразитов овальной, и особенно круглой формы. У совершенно же круглой формы паразитов движение прекращалось быстрее, нежели у овальных или особенно у удлиненно-грушевидных их форм. Величина флагеллат овально-удлиненной формы колебалась в довольно широких пределах. Некоторые из этих паразитов имели в длину от 5 до 6 μ, у других они были от 8 до 9 μ и в ширину они равнялись от 2 до 3—3,5 и от 3 до 5 μ и больше. Самые крупные экземпляры этих паразитов достигали в длину от 8 до 12 μ и в ширину от 5 до 6 μ. Величина же круглых форм этих паразитов колебалась от 6 до 8 и даже 10 μ в диаметре. Величина овальных форм паразитов, которых мы принимаем за цисты этих флагеллат, равнялась в предельном диаметре от 3 до 5 μ и в коротком от 1,5—2 до 3 μ.

Кроме этих видов паразитов все остальные, кроме некоторых круглой формы, имели по 4 пары жгутиков, из которых три пары находились у переднего закругленного головного конца и четвертая пара у заострен-

ного хвостового. Длина передних трех пар жгутиков у некоторых индивидуумов была равна половине длины их тела (рис. 6), у большинства же они равнялись длине тела, у некоторых они превышали эту длину в $1^1/_2$ — — 2 раза. Длина же хвостовых бичей почти всегда превышала длину паразита в $1^1/_2$ — 2 раза, кроме редких экземпляров, где длина бичей была короче тела или равнялась ему. Такое же соотношение длины передних трех пар бичей к четвертой паре задних можно было наблюдать и у круглой формы паразитов за исключением, очевидно, как мы полагаем, делящихся форм, у которых длина всех бичей была почти равна друг другу, а у некоторых из них хвостовых жгутов даже не имелось. Вообще можно было отметить, что, как правило, длина передних трех пар бичей всегда была короче задней четвертой их пары.

На переднем закругленном конце грушевидных форм паразитов наблюдались две больших искривленной формы блестящих точки, не сливающихся друг с другом, и рядом с каждым из этих образований, несколько кнаружи от них и книзу, по две такого же характера, но меньших размеров, мелких точки, от которых и отходят передние три пары жгутов. Первые, более крупной величины, были ядра паразитов, и вторые—его блефаробласты.

На заостренном конце паразита также находились или круглой, или слегка овальной, или даже палочковидной формы такие же светопреломляющие образования, от которых отходили два концевых жгута—нижняя четвертая пара жгутов паразита. Такие же светопреломляющие образования иногда, в некоторых, особенно в удлиненно-грушевидной форме, паразитах, можно было наблюдать или в средине тела или ближе к хвостовидному концу. Количество таких светопреломляющих точек в каждом паразите было от двух и больше. Величина их, тоже очевидно подобной блефаробластам, колебалась от $^1/_8$ до $^1/_2$ μ. Форма же этих образований была в большинстве случаев круглая и реже палочковидная или овальная.

Само тело паразита—его протоплазма была светлой, однородной у паразитов малой величины, мелко-вакуолизированной, как бы пенистой, а у более крупных видов — с темноватыми пятнышками различной величины, разбросанными по всей ее поверхности, за исключением полосы, более расширенной у головного конца и идущей, слегка суживаясь, к хвостовому. Очевидно это палочковидное образование, не задетое вакуолизацией протоплазмы, надо отнести к осевой палочке паразита, придающей ему устойчивость, его скелету. При движении и сокращении паразита эта палочка, идущая от головного конца к хвостовому, не изгибается, а как бы укорачивается, а иногда как бы выдается за хвостовой конец, производя впечатление присутствия у паразита хвоста или аксостиля, как у трихомонад. Эта палочка, идущая от головного конца к хвостовому, более однородна, гомогенна и производит впечатление более плотной, нежели сам протоплазма паразита. С той и другой стороны эта палочка ограничивается как бы блестящими тонкими образованиями, очень похожими на свободные жгуты, в которых и находятся светопреломляющие зерна, находящиеся в середине паразита. По обе стороны этих нитей, латерально от них, у головного конца паразита, также находятся мелкие, различной величины, блестящие точки, очень похожие на хроматиновые образования.

У некоторых круглой формы паразитов ни осевой палочки, ни светопреломляющих образований по ее краям, ни нитей, подобных бичам, идущим по краям палочки, наблюдать не приходилось, а в самой протоплазме их находились темные точки и пятнышки различной величины, но не похожие на крупинки пищевых веществ, так как они не окрашивались ни реактивами на жир, ни на гликоген и очевидно принадлежат к веществу самой протоплазмы.

Ни у круглых, ни у овальных, ни у удлиненно-веретенообразных форм мы цистостома не могли видеть. Очевидно, его у описываемых паразитов не существует, и всасывание пищи происходит осмотическим путем.

Как мы упомянули выше, паразиты обладали довольно сильной подвижностью, которая у них совершалась помощью жгутиков, причем передние три пары производили сильные вихревые движения, как у трихомонад, и очевидно они служили животным для их передвижения, а задняя пара жгутов обладала меньшим движением и производила впечатление органа, направляющего поступательное движение паразита, и играла роль как бы руля. Движение же жгутиков у крупных форм паразитов было похоже также на движение плетей, но они были более вялыми, и часто можно было видеть, как одна или даже две пары их находились в покое, а остальные в движении.

По мере дальнейшего пребывания паразитов в жидкой среде можно было наблюдать не только остановку движения жгутов, но и потерю их паразитами, что можно было ясно видеть в окрашенных препаратах, где жгуты лежали отдельно от тела флагелата (даже при самом осторожном приготовлении мазков из фекальных масс больного).

В окрашенных препаратах, по Giems'a, осевая палочка почти совершенно не окрашивалась, а идущие параллельно по обеим сторонам ее нити окрашивались, как и бичи, в розовый цвет. В этих же препаратах можно было видеть, что эти нити тянулись от передних блефаробластов к задним. Также и в окрашенных препаратах можно было хорошо видеть строение ядра, блефаробласты и хроматиновые образования, расположенные параллельно ходу осевой палочки и по ходу осевых нитей. В окрашенных препаратах можно было ясно видеть, что каждый паразит, имеющий уже ясно выраженные жгутики, содержал в своей протоплазме два ядра, которые находились в его переднем закругленном конце и были неправильно овальной формы или состояли из хроматиновых глыбок различной величины, соединенных между собой плохо окрашивающейся в розовый цвет плазмой. У некоторых паразитов иногда эти два самостоятельных ядра так тесно соприкасались друг с другом, что производили впечатление как бы одного, состоящего из отдельных хроматиновых зерен. Ядра у некоторых паразитов имели как бы ядерную оболочку. По бокам ядра, иногда несколько ниже его, но в большинстве случаев книзу и латерально от него, находились почти одинакового размера круглые или слегка овальной формы, хорошо окрашивающиеся в карминово-красный цвет по 3 блефаробласта с каждой стороны, от которых и получали начало три передние пары жгутов. У некоторых паразитов эти блефаробласты тесно прилегали друг к другу, почему и производили впечатление как бы слившихся между собой (очевидно от ретракции тела флагеллата при приготовлении мазка или от несовершенной окраски препарата, так как диференциальной окраски ядерного их аппарата нами не производилось) — или даже как бы слившихся вместе с ядерной субстанцией.

В протоплазме некоторых более взрослых форм паразитов, ближе к хвостовому концу его, наблюдаются несколько больших размеров, более овальной формы и реже круглой, по два хроматиновых скопления, которые очевидно надо отнести к аксиальным блефаробластам. Наконец, на хвостовом конце паразита находятся слегка овальной или палочковидной формы, от которых и берут начало хвостовые жгутики, два хвостовых блефаробласта. Блефаробласты, расположенные по обеим сторонам паразита, как мы упомянули выше, соединяются между собой аксиальными нитями, достигающими спереди ядер флагеллата.

Аксиальные нити и особенно аксиальная палочка очевидно играют роль опорного аппарата или скелета этого паразита.

У некоторых паразитов на передней их части около головного конца, по ту и другую сторону аксиальных нитей, иногда наблюдаются мелкие, хроматиновоподобные скопления различной величины. Отнести ли эти образования к хроматиновым зернам или к каким-либо другим хроматиновоподобным мы затрудняемся. Также мы не можем с положительностью сказать, будут ли они идентичны хромидиям Kofoid'a и Swezy, которые последние находили у трихомонад, или они будут подобны хроматическим массам, наблюдаемым у *Lamblia intestinalis*.

Эти найденные нами паразиты у больного Ф. имели в его фекальных массах цисты, из которых они развивались, но очевидно развитие флагеллат происходило еще и путем продольного их деления. Цисты, как это упомянуто выше, были как бы окружены оболочкой и имели внутри несколько скоплений хроматиновых образований или уже сформировавшиеся ядра будущих паразитов, но в которых еще трудно различить блефаропласты и начало жгутиков. Очевидно из этих цист, величиной до 3,0 — 3,5 μ в длинном диаметре и 1,5 — 2 — 3 μ в коротком, овальной формы, с постепенном их увеличением в размере, доходящем до 4 — 5 μ в длинном диаметре и 3 — 4 μ в коротком, и получаются свободные паразиты, величина которых колеблется в довольно широких размерах: у мелких паразитов 2,5 — 3 μ в коротком диаметре и 4 — 5 μ в длинном; у крупных она доходит до 6 — 8 μ в коротком и до 10 — 12 и даже 13 μ в продольном вместе с хвостовым концом по длинной оси флагеллата.

Кроме этого способа развития, как мы упомянули, мы предполагаем у этих паразитов и продольное деление их протоплазмы на две будущих самостоятельных особи.

Таким образом, найденные нами паразиты в фекальных массах больного по описанию очень близко походили на *Octomitus muris* Grassi, 1881, найденные им у мышей.

С целью выяснить, не инфицированы ли этими паразитами желчный пузырь и двенадцатиперстная кишка у больного Ф., мы 23/VII произвели у него исследование этих органов при помощи дуоденального зонда, но в секрете этих органов паразитов нам найти не удалось.

24/VII больному Ф. был назначен *Osarsol* по 0,15 в продолжение трех дней, после которого у больного наступило улучшение, и к концу вторых суток приема лекарств прекратились поносы; 27/VII при исследовании *faeces* больного, в последнем, в скудном количестве, были найдены только цисты указанных флагеллат, но свободных биченосных форм обнаружить не удалось, почему больному снова был назначен *Osarsol* три раза в день и в той же дозе, что дало больному настолько сильное улучшение в его болезни, что он пришел показаться нам в Институт только через месяц. 27/III, по словам больного, после приемов *Osarsol'a*, поносы совершенно прекратились, и временами даже появлялись запоры, продолжающиеся по 2 — 3 дня; резко улучшилось общее самочувствие, появился хороший аппетит. Кроме того у больного появился нормальный, даже розоватый цвет лица и видимых слизистых оболочек, и он прибыл в весе. При исследовании же его фекальных масс, этого же числа, в последних нам не удалось найти ни свободных паразитов, ни их цист. Последнее исследование фекальных масс больного было произведено 4/IX, которое также не указало присутствия в них вышеуказанных паразитов или их цист; больше мы больного не видали.

Из имеющейся у В. Л. Якимова литературы по этому вопросу и любезно предоставленной им нам мы встретили указание, что *Octomitus* в кишечнике человека был найден Chalmers'ом и Pekkola, 1916,

в диаррейных испражнениях у одного больного в Англо-Египетском Судане, причем найденный ими *Octomitus*, который они и называли *Octomitus intestinalis hominis*, был длиной от 5,6 до 6 μ и шириной 2,8 — 3 μ, имея одно ядро круглой формы, в диаметре 1,4, находящееся в передней трети тела паразита. Паразит был с тремя парами жгутов, с длиной, не превышающей длину тела паразита, и отходящих от двух передних блефаробластов, от которых также отходят и 2 хроматиновые нити. Паразит имел 2 аксостиля, от которых отходили 2 задних жгутика. Форма была овальной. Кроме того эти два исследователя видели только овальные или продолговато-овальные, с вакуолизированной протоплазмой — формы паразитов, не встречая других их стадий развития. Длина же найденных нами *Octomitus* в фекальных массах больного Ф. колебалась в довольно широких размерах: веретенообразно удлиненные были от 5 до 8 μ и даже до 13 μ (считая хвостовой их конец), шириной от 2 до 3,5 и до 5 — 6 μ (в среднем 5 — 8 × × 3,2 — 4,7): круглые же их формы были от 8 до 12 μ в диаметре. Кроме того найденный нами *Octomitus* имел 2 ядра и по своим размерам и виду скорее имел сходство с *Octomitus intestinalis* Grassi, 1881, Prowazek'ом, 1904 (*Octomitus intestihalis*), Foa, 1919, Wenyon'ом, 1907, Kofoid'ом и Swezy, 1915, и Алексеевым, 1908, находимыми этими и другими авторами у мыши и крысы и у др. животных. Dobell, 1909, нашел *Octomitus* у лягушек и жаб. Алексеев, 1910, 1911, 1912, у рыб (*Motella tricirrata* и *M. mustela*), аксолотов, тритона (по Wenyon'y, 1926, этот паразит идентичен *Octomitus intestinalis* лягушек) и цейлонской черепахи (*Nicoria trijuga*), Wenyon, 1906, такую же форму у *Testuda radiata*. *T. calcarata* и *T. argentina* и у *Python molurus*. Mackisson, 1912.

У личинки *Tipulae*, Swezy, 1915, у амфибий (*O. ovata* и *O. batrachorum*), Escomel, 1915, у южно-американских ботрахий (*Telmatobus escomeli* и *T. gebski* (*O. brumpti*), *Belâr*, 1916, у таракана (*O. periplanetae*), Cunha u. Muniz, 1922, 1925, у бразильских птиц (*O. avium*), Kotlan, 1923, у индейки (*O. intestinalis*), Nöller u. Buttgerelt, 1923, у голубя (*O. columbae*), Moore, 1923, u. Davis, 1923, у форелей (*Solvelinus frontinalis* и. *Salmo shasta*), Schmidt, 1920, у европейских салмонид (*O. intestinalis truttae*).

Заканчивая настоящее сообщение, мы приходим к следующим выводам:

1. Найденный нами паразит в кишечнике больного Ф. принадлежит к роду *Octomitus*.

2. Длительность пребывания его в кишечнике больного Ф., на что указывало хроническое расстройство нормальной функции кишечника (поносы, боли и т. д.), прекращение всех болезненных симптомов вместе с удалением и уничтожением его в этом органе, заставляет смотреть на найденного паразита не как на случайного — дармпассанта или коменсалиста, а скорее причислить его к паразитам кишечника человека.

3. Найденный нами паразит в кишечнике человека — *Octomitus* очевидно принадлежит к каким-либо новым его видам, почему мы и предлагаем его назвать в честь нашего уважаемого товарища по лаборатории ветеринарного врача Е. Ф. Растегаевой — *Octomitus rastegajv n. sp.*

Вместе с тем мы здесь приносим свою признательность и благодарность нашему глубокоуважаемому учителю В. Л. Якимову за его руководство в разборе материала по данному вопросу, указание и снабжение нас литературой, относящейся к изучаемому нами паразиту.

ЛИТЕРАТУРА.

1) Якимов В. Л., Патогенные простейшие. Ленинград, 1924. — 2) Doflein, — Reichenow, Lehrbuch der Protozoenkunde. Jena, 1927 — 1929. — 3) Hartmann M. und Schilling. C., Pathogenenprotozoen. Berlin, 1917. — 4) Баун Н., Животные паразиты человека. Москва, 1905. — 5) Uhlenhuth, 1930. Jollos V., Darmflagellaten des Menschen. in Handbuch d. pathogenen Microorganismen, Kolle, Kraus. 6) Provazek S., Patogenen Protozoen, 1922. — 7) Sundt W., Archiv f. Protistenkunde, Bd. 40. 1921. — 8) Da Cunha, A. und Muniz, J., Metorias do Institute Oswaldo Cruz, T. XX, 1927. — 9) Lavier G. et Talliand H., Annales de parasitologie humaine et compar., T. III, № 2, 1925. — 10) Chalmers A. und Pekkola W., Journ. of Trop. Med. and Hyg., 15/VI — 1916.

Из дерматолог. кл. Гос. инст. усоверш. врачей (директор — проф. О. Н. Подвысоцкая).

К вопросу о среде для культур дерматомицетов.

Я. А. Мериин.

Получение культур дерматомицетов и их классификация тесно связаны с вопросом о среде для их культивирования. Можно сказать без всякого преувеличения, что нигде в микробиологии этот вопрос не занимает такого важного места, как зеесь. Объясняется это тем, что внешний вид грибка, его форма, характер роста, выработка пигмента и другие биологические особенности зависят от среды, на которой он растет. Между тем наиболее распространенное деление дерматомицетов по Sabouraud основывается не только на клинической картине заболевания, отношении грибка к волосу, строении его диференцированных органов, но и на внешних морфологических особенностях культуры. Sabouraud предложил свою среду, в состав которой входит ряд веществ, придающих определенный вид грибку и тем самым определяющих его место в систематике. Последнее свойство среды делает ее общепризнанной и обязательной при морфологических определениях культуры. Но широкое ее применеиие встречает одно важное и значительное препятствие—она содержит мальтозу и пептон, которые должны быть обязательно французского происхождения и даже определенных фирм. Попытки заменить эти ингредиенты химически чистыми препаратами другого происхождения оказались неудачными. Это обстоятельство заставило ряд авторов искать новую среду. Так, Grütz предложил среду с ингредиентами немецкого происхождения, которая, по его мнению, вполне заменяет среду Sabouraud. Pollacci[1] рекомендует среду, в состав которой входят пептон Witte и глюкоза. Приведенные фотографии (12 и 13) указывают, что культуры, выращенные на обеих средах, (ср. Sabouraud и ср. Pollacci) не вполне тождественны. Из русских авторов интересовались этим вопросом Плевако, которая рекомендует прибавлять к химически чистым препаратам среды Sabouraud после стерилизации *ferrum pyrosphoricum cum ammonio citrico* в количестве 0,3%. Наши немногочисленные наблюдения не дают нам возможности с определенностью высказаться по поводу этой среды.

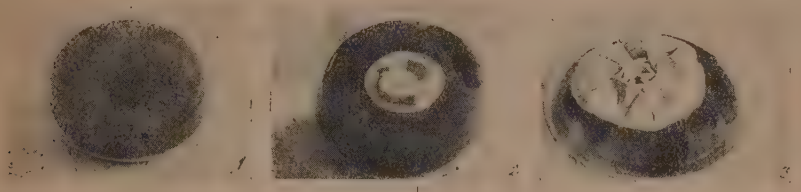
Мы поставили себе задачу выработать из русских ингредиентов среду, которая могла бы, если не вполне заменить оригинальную среду Sabouraud, то по крайней мере, дать возможность классифицировать дерматомицеты. Для испытания были взяты следующие ингредиенты: 1) пептон „Фармакон" — 2,0; мед (натуральный) — 8,0; агар-агар — 2,0; вода — 100,0

Мы решили испытать эту среду, исходя из указания Sabouraud,

---

[1] Среда Pollacci имеет след. состав: мясной бульон—1000,0; *pepton* 10,0; *natr. chlorati* 5,0; *agar* 15,0; *glucosa* 70,0.

который предложил среду следующего состава: *Pepton granulée* Chassaing — 2,0; мед—8,0; агар-агар—2,0; вода—100,0. Предлагаемая мною среда готовится следующим образом: 20,0 русского пептона и 20,0 измельченного агар-агара варится до растворения 1000,0 воды на медленном огне; фильтруется через вату; прибавляется 80,0 меду, тщательно размешивается и разливается в колбочки по 100,0 или в пробирки по 8,0—10,0. Стерилизуется в коховском аппарате 20 минут три дня подряд, или же при 100° 20 минут, предварительно среда разливается в стерильную посуду.

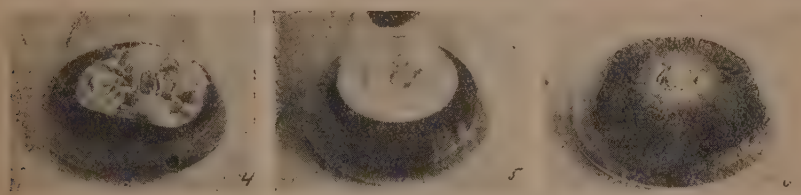


Вторая среда, испробованная нами для диференциации культур дерматомицетов, была следующего состава: пептон *von Casein für bakteriologische Zwecke* — 2,0; мед — 8,0; агар-агар — 2,0; вода — 100,0.

Затем нами были испытаны: среда Pollacci, где пептон Witte заменен русским „Фармакон" и среда Pollacci, где пептон Witte заменен русским „Фармакон", а глюкоза — медом. Пептон „Фармакон"—1,5; мед—8,0; агар-агар—2,0; мясопептонный бульон — 50,0; вода — 50,0.

Для контроля мы брали оригинальную среду Saboraud.

На все перечисленные среды, приготовленные в одно время, разлитые в колбочки по 100,0, были посеяны следующие культуры грибков:



Ach. Schönleinii, Fr. regulare „Epidermoph. inguinale. Fr. gypseum Microsp. lanosum, Ach. Quinckeanum, Ach. gypseum, Fr. tumatum, Fr. acuminat и *Fr. violaceum.*

Культуры выращивались при комнатной температуре — 16° — 18° и сравнивались каждые пять дней.

Для краткости мы опускаем наши протоколы. Отчасти их могут заменить прилагаемые здесь фотографии некоторых наших культур. Переходим к выводам. Среда № 1 давала культуры, ближе всего стоящие к контрольным, но не вполне совпадающие. Различия заключались в следующем. У всех культур, посеянных на этой среде, отмечался замедленный рост, в особенности вначале; в дальнейшем рост усиливался. Складчатость культуры совпадала по своему характеру и направлению с культурами на среде Sabouraud, но была менее резко выражена; цвет слегка варьировал в оттенках. Так *Fr. regulare* имел слегка желтоватый оттенок, *Epid. inguinale* слегка сероватый. *Microsp. lanosum* имел более грубый пушок. Явление плеоформизма на этой среде наступало раньше, чем на контрольной (*Epiderm. inguinale, Fr. gypseum*).

Культура грибка *Ach. Schönleinii*, при посеве ее на среду № 1, имела некоторые особенности, отличающие ее от обычной: она была покрыта порошком и имела беловатый цвет. Но такие же особенности имелись и у культуры, посеянной на среде Sabouraud.

Очень близко к среде № 1 стоит среда № 2.

Среда № 3 и № 4 показали малую пригодность для работы. Культуры, полученные на них, отличались своей массивностью и резкой подчеркнутостью рельефа. В отношении роста, культуры имели явную тенденцию к росту вверх; складчатость их отличалась грубостью, причем расположение складок, их направление отличались от контрольных культур. Так, у *Fr. regulare* складки имели не радиарное направление, а концентрическое (см. табл. рис. 4). В цвете культур имелись незначительные отклонения в смысле более темных оттенков (*Fr. gypseum*, *Epiderm. inguinale*). Что касается среды № 5, то полученные результаты занимали среднее место между средой № 1 и средой № 3. Культуры отличались массивностью, большой величиной и грубой складчатостью.

Микроскопическое исследование культур на различных средах также показало, что ни одна из них не давала полной картины диференцированных органов культуры среды Sabouraud. В этом отношении культуры, посеянные на среду № 1, давали близкие к контрольным, диференцированные органы, но отличающиеся недоразвитостью и скудностью. Так у *Micr. lanosum* нами было с большим трудом обнаружено несколько веретен, которых было очень много на среде Sabouraud; у *Ach. Quinckeanum* были очень слабо развиты конидии. У остальных же культур диференцированные органы были тождественны с контрольными.

Итак, из всех испытанных нами сред, среда № 1 дает наиболее удовлетворительные результаты. Конечно, она не может вполне заменить оригинальную среду Sabouraud, но грибки, посеянные на ней, давали хороший рост и выявляли те морфологические особенности культуры, которые необходимы для их классификации. Такие же хорошие результаты были нами получены при посеве бластомицетов. Годовой опыт пользования этой средой в нашей лаборатории подтвердил сделанные нами выводы. Все это дает нам возможность рекомендовать эту среду в наших условиях.

ЛИТЕРАТУРА.

1) Sabouraud. Les teignes. 2) Plaut und Grütz. Handb. der pathogen. Mikroorganis. 3) Плевако. Лаборат. практика № 3. 1928 г. 4) Sabouraud. Annal de dermat. et de Syphil. № 8—9 1928 г.

Из эпидемиологического отделения Киевского санитарно-бактериологического института.

О способе Kodama и Takeda диференциации холерных вибрионов.

С. И. Городинская.

В 1922 г. появилась работа японских ученых Kodama и Takeda, в которой авторы предлагают для диференциации холерных вибрионов использовать свойство их продуцировать фермент диастазу. Проделанные вышеуказанными авторами опыты показали, что эта способность разлагать крахмал присуща также в небольшой степени и сенной палочке, кишечной палочке и палочке сибирской язвы, но ясно выражена она только у холерных и чуть слабее у парахолерных выбрионов. У остальных бактерий такого свойства совсем не наблюдается. Из парахолерных штаммов Takeda и Kodama экспериментировали с V. *Metchnikoff*, *Finkler-Prior* и *Denecke*, из холерных—с 5 штаммами — a, b, c, d, e.

В целях проверки этого способа мы использовали 6 музейных штаммов холерных вибрионов Киевского бакт. института, 2 штамма музейных парахолерных, 19 штаммов парахолерных, полученных из Ростовского н/Д бакт. института, и 1 выделенный в Киеве из р. Либедь (приток Днепра). С этим материалом мы поставили по указанному вышеназванными авторами методу предложенную ими биохимическую реакцию следующим образом.

Приготовили среду, состоящую из пептона (Witte)—1 *г*. крахмала—0,5 *г*., 10% раствора соды—2 *см*³ и 100 *см*³ воды. Эту среду мы разливали по 5 *см*³ в стерильные пробирки и 2 или 3 дня сряду стерилизовали текучим паром по 15 мин. Приготовленная таким образом среда в пробирках засевалась одной петлей агаровой культуры и помещалась на 24 часа в термостате при 37° С. После этого пробирки вынимались из термостата и оставались на столе до охлаждения. Kodama и Takeda судят о степени разложения крахмала по оставшемуся нерастворенному остатку крахмала и по реакции с иодом. В наших опытах первый признак оказалось невозможным использовать, так как у некоторых штаммов выбрионов образовался осадок не за счет нерастворенного крахмала, а за счет самой культуры. Поэтому мы использовали для суждения о степени разложения крахмала, главным образом, реакцию с иодом в следующей постановке: в каждую пробирку по охлаждении ее добавлялось 5 *см*³ раствора Lugol'я, после чего наблюдалось изменение цвета жидкости. Если в какой-либо пробирке крахмал подвергся полному перевариванию, то жидкость после прибавления иода окрашивалась в желтый или красно-коричневый цвет, между тем как непереваренный крахмал давал с иодом синее окрашивание. Результаты наших опытов представлены в нижеследующей таблице:

Как видно из таблицы, результаты наших опытов почти совпадают с выводами из аналогичных опытов вышеуказанных авторов. Точно установить границу действия фермента между холерными и парахолерными вибрионами, как это сделали авторы, нам, однако не удалось: как видно из таблицы. в группе холерных вибрионов — *Chol. M*, *Chol. IV*, *Chol.* 135 и *Chol. Br.* обладают, очевидно, большим количеством единиц диастаз, нежели *Chol. III*, *Chol.* M_2 и *Chol. Элиава*, в группе же парахолерных—VV 1020, 1715, 1252, 1588, 14 — большим, нежели все остальные парахолерные,

	Штаммы бактерий	Степень помутн.	Осадок в пробирке	Цвет жидкости с культурой после прибавл. раствора Lugol'я	
				Спустя 30 м.	Спустя 24 ч.
Холерные	*V. V. Cholerae* M_1	+++	Почти исчез	Желтый	Белый
	„ *Cholerae III*	„	Сл. уменьш.	Коричневый	Коричневый
	„ *Cholerae IV*	„	Почти исчез	Желтый	Белый
	„ *Cholerae* M_2	„	Неизменен.	Коричневый	Желтый
	„ *Cholerae* B_5	„	„	Желтый	„
	„ *Cholerae* B_1	+ +	Почти исчез	Желтый	Белый
	„ *Cholerae Элиава*	„	Неизменен.	Черно-синий	Коричневый
Парахолерные	Ростов. 1649	+++	Сл. уменьш.	Коричневый	„
	„ 1274	„	„ „	„	„
	„ 1684	+ +	„ „	„	„
	„ 1084	+++	„ „	„	„
	„ 1715	+	Сл. уменьш.	Желтый	Белый
	„ 768	+ +	„ „	Коричневый	Коричневый
	„ 1—9	+++	„ „	„	„
	„ 1262	„	Почти исчез	Желтый	Белый
	„ 1015—2	+ +	Сл. уменьш.	Коричневый	Коричневый
	„ 1097	„	„ „	„	„
	„ 1588	„	Почти исчез	Желтый	Белый
	„ 1020	„	Сл. уменьш.	„	„
	„ 3010	+++	„ „	Коричневый	Коричневый
	„ 14	„	Почти исчез	Желтый	Белый
	„ 1670	„	Сл. уменьш.	Коричневый	Коричневый
	„ 1006	„	„ „	„	„
	„ 1263	+ +	„ „	„	„
	„ 111 в.	+++	„ „	„	„
	„ 111	+	„ „	„	„
	V Либедь	+++	„ „	„	„
	Denecke	„	„ „	„	„
	Metchnikoff	„	„ „	Черно-синий	„
	Контроль (среда) *PA B*	ясная	Неизменен.	„	Черно-синий
		+ +	„	„	„

приближаясь в этом отношении к первой группе холерных. Мы предполагали, что холерные вибрионы так же, как и парахолерные, дадут более единообразную картину на крахмальной среде и, что по степени разложения крахмала удается отличить холерные вибрионы от парахолерных, но как видно из таблицы, это не оправдалось.

В другой части работы мы пытались ввести крахмал в синтетическую среду, которой мы совместно с Дроботько (Микробиологический журнал т. X вып. 1) с успехом пользовались для диференциации других микробов кишечной группы. Среда эта была составлена так, что в ней единственным источником азотистого питания микробов была аммиачная соль, а углеводного питания — крахмал.

Она имела следующий состав: *Ammon. phosph.* — 1,0, *Kal. phosphor.* — 1,0, *Kal. Sulfuric.* — 0,2, *Natr. chlor.* — 5,0. К этому солевому раствору добавлялся вымытый в течение суток для освобождения от азотистых веществ агар в количестве 20 *г*. После фильтрации к расплавленному агару добавлялось 10% картофельного крахмала и спиртного раствора *Bromtymolblau* — до ясной окраски. Реакция исправлялась добавлением щелочи до зеленовато-синего цвета. Среда стерилизовалась текучим паром и разливалась в чашки Petri. На застывший в чашках агар посев делался путем нанесения штрихами частицы культуры, взятой из косого агара.

Мы надеялись, что на этой среде легче выявятся различия между холерными и парахолерными вибрионами. Однако, как те, так и другие и в этом случае давали почти одинаковый рост и изменение цвета среды

(пожелтение), несмотря на то, что раньше нами было выявлено, что холерные вибрионы в противоположность парахолерным, как правило, не способны усваивать аммиачный азот. Нужно полагать, что к нашей синтетической среде вместе с обычным картофельным крахмалом вносятся и какие-то азотистые вещества в количестве, достаточном для азотистого питания вибрионов.

Из изложенных выше данных следует, что предложенный Kodam'a и Taked'a крахмал для диференциации вибрионов не может служить для отличия холерных вибрионов от парахолерных.

Приношу свою глубокую благодарность М. П. Нещадименко за разрешение работать в Киевском бакт. институте и В. Г. Дроботько за советы и указания.

Из кафедры мясоведения Ленинградского госуд. ветеринарного института.

Значение среды Daranyi для культивирования микробов coli-typhus группы.

Г. А. Макарычев.

К каждой элективной питательной среде предъявляются следующие основные требования:

1. Среда должна быть по возможности устойчива, т. е. не изменять своего химического состава и цвета от более или менее продолжительного хранения. 2. Давая оптимальные условия для роста определенных микробов вместе с тем среда должна задерживать рост других. 3. Обладая некоторыми диагностическими свойствами, т. е. давая характерный рост для отдельных микробов, среда должна быть несложна по приготовлению и, 4. Среда не должна понижать или усиливать патогенность микробов.

Ни одна из существующих элективных питательных сред для кишечной группы не отвечает в полной мере всем перечисленным выше требованиям.

Так, например, среда Endo очень нестойка. Через 2—3 дня после изготовления среда уже значительно изменяет свою окраску. От действия же солнечного света эта среда уже через 1 сутки настолько изменяется в окраске, что становится непригодной для работы.

Для первоначального выделения *B. coli com.* иногда пользуются цветной средой *Kongorot*. Но данная среда тоже является малоустойчивой при хранении, и через некоторое время после изготовления в ней уже начинается выпадение краски.

Среда Conradi—Drigalsky требует для своего приготовления безукоризненной лакмусовой настойки. Поэтому приготовление этой среды не всегда удается.

Диагностические свойства перечисленных выше сред заключаются в резко-специфическом росте на этих средах *B. coli com.* Остальные микробы *coli typhus* группы растут на указанных средах совершенно однообразно.

В Германии при бактериологическом исследовании мяса получила широкое распространение среда Gassner'a. Являясь трехцветной средой, она дает возможность дифференцировать микробов, разлагающих сахар с образованием кислоты (синие колонии), неразлагающие сахара (зеленые колонии), и микробов, растущих с образованием щелочи (желтые колонии). Для своего приготовления среда Gassner'a требует заграничных препаратов, которые не всегда можно достать.

Недавно Daranyi описана новая элективная питательная среда под названием устойчивой модификции среды Endo.

В виду отсутствия в специальной литературе указаний на преимущества этой среды при работе с *coli—typhus* группой, мне и поручено было выяснить особенности этой модификации.

Среда готовится следующим образом. Сначала приготовляется основной раствор из:

1. 8 *см*^{3} 10% водного раствора углекислого натра (Na_2Co_3), 2. 2 *см*^{3} насыщ. спирт. раствора *Chrysoidin'a*. 3. 0,3 *г* сернистого натрия—*Natrii sulfurosi* (Na_2So_3) и 4. 1,2 *г* кислого фуксина (*Fuchsin S*). После того, как произойдет полная редукция фуксина, к этой смеси добавляется 12 *г* молочного сахара и 80 *см*^{3} дестиллированной воды.

Все вместе кипятится 1 — 2 минуты. Одна часть этого основного раствора смешивается с 10 частями расплавленного 3% мясопептонного агара (P_H—7,6) и разливается по чашкам Petri или оставляется в колбах. Для приготовления среды Daranyi употребляется исключительно стерилизованная посуда. Сама среда в стерилизации не нуждается и может быть тотчас же по изготовлении употреблена в работу. В горячем виде среда имеет кирпично-красный цвет. По остывании в чашках Petri среда оранжевого цвета с красноватым оттенком.

Для выяснения устойчивости среды Daranyi по сравнению со средой Endo обе названные среды разливались по чашкам Petri и колбочкам и сохранялись различные сроки: а) на свету при комнатной температуре, б) в прохладном полутемном помещении и в) в термостате. Влияние различных условий хранения на указанные среды выразилось в следующем: Среда Daranyi, при всех вышеперечисленных условиях хранения (на свету, в полутемном помещении и пр.) не изменила своего цвета в течение 6 — 7 дней. Даже среда, стоявшая указанный период времени на солнечном свету в чашках Petri, сохранила свой первоначальный цвет; только на 10—12-й день эта среда утратила свой красноватый оттенок.

Контрольные среды Endo, хранившиеся в одинаковых со средой Daranyi условиях, уже на 3 — 4-й день значительно изменили свою окраску. Особенно чувствительной оказалась среди Endo к солнечному свету: уже через 1 день стояния на свету среда Endo была совершенно непригодна к употреблению, вследствие интенсивного покраснения.

Среда Daranyi, разлитая по колбочкам, сохранялась в полутемном прохладном помещении без всякого ущерба 20 дней. За указанный период не только не проросла, но и совершенно не изменила своего цвета. Расплавленная после 20-дневного хранения среда Daranyi в чашках Petri ничем не отличалась от свежеприготовленной. Контрольная же среда Endo за указанный период хранения значительно покраснела.

Для сравнительной оценки элективных свойств среды Daranyi я засевал последнюю определенными микробами из группы *coli-typhus*, сапрофитными микробами, плесенями, эмульсией из *faeces* кролика и, наконец, оставлял чашки Petri со средой Daranyi открытыми в течение 15—45 минут для улавливания микробов из воздуха. Для контроля тем же материалом засевались среда Endo и мясопептонный агар.

Об элективных свойствах среды Daranyi можно судить по прилагаемой таблице, в которой число колоний, выросших на средах Daranyi и Endo, отнесено к ста колониям, выросшим на мясопептонном агаре.

Сравнительная оценка элективных свойств среды Daranyi и Endo.

Название среды	Среднее количество колоний на 1 чашке Petri									
	Плесень	Стафилококки	Сарцина	B. faecal. alc.	B. coli com.	B. typh abd.	B. Cärtner'a	B. paratyph. B	Faeces	Из воздуха
Daranyi	0	0	0	0	88	60	89	73	77	9
Endo	25	5	12	76	95	96	97	96	79	17
М. п. агар	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Из этой таблицы видно, что среда Daranyi сильнее, чем Endo задерживает рост сапрофитных микробов и плесеней. Но подавляя рост этих микроорганизмов, среда Daranyi вместе с этим, повидимому, несколько угнетает и рост микробов *coli-typhus* группы.

Диагностические свойства среды Daranyi основаны на чувствительности этой среды к альдегидам и кислотам. Эта чувствительность видна из следующих опытов:

В целый ряд чашек с затвердевшей средой Daranyi добавлялось по 1 капле 1% уксусной, 1% фосфорной, 1% молочной и др. кислот. От всех указанных кислот среда Daranyi давала быстрое покраснение. При этом наиболее интенсивное окрашивание среды вызывала 1% серная кислота и еле заметное — молочная. Покраснение среды Daranyi, вызванное кислотами, вскоре же бесследно исчезало, и среда принимала свой первоначальный цвет. Долее всех окраска удерживалась от уксусной кислоты, но через 20—30 минут и она совершенно исчезала.

От прибавления к среде Daranyi 1 капли формалина через некоторое время также наступает покраснение ее, но в данном случае это покраснение не исчезает, сохраняется довольно продолжительное время. Следовательно, среда Daranyi наиболее чувствительна к альдегидам и в меньшей степени к кислотам.

Наиболее характерный рост на среде Daranyi дают *B. coli com.* Ярко-красная окраска колоний *B. coli com.* дает возможность легко выделить ее изо всех других микробов данной группы. Колонии *B. coli com.*, выросшие на среде Endo, как известно, уже через 1—2 дня так сильно пропитываются фуксином, что на поверхности их образуется блестящий налет. Это сильно затрудняет изучение колоний *B. coli com.*, выросших на данной среде. Культуры же *B. coli com.*, выросшие на среде Daranyi, этого недостатка не имеют.

B. paratyphi B. и *B. enteritidis Gärtner* дают на среде Daranyi характерные желтые колонии с зеленоватым оттенком.

Кроме того необходимо отметить, что способность *B. paratyphi B.* образовывать слизистый вал сохраняется и при росте этого микроба на среде Daranyi, причем радиальная исчерченность вала на среде Daranyi выступает значительно рельефнее, чем на среде Endo. Прочие микробы растут на среде Daranyi нехарактерными беловатыми колониями.

Таким образом, описанная Daranyi модификация среды Endo, обладает не меньшими диагностическими свойствами, чем основная среда.

Резюмируя все вышесказанное, можно сделать следующие выводы:

1. Предложенная Daranyi модификация среды Endo действительно отличается от последней несравненно большей устойчивостью.

2. Среда задерживает рост сапрофитных микробов и плесеней в большей степени, чем среда Endo.

3. Дает характерный рост для *B. coli com.* (ярко-красные колонии). *B. paratyphi B.* и *B. enteretidis Gärtner'a* растут на среде Daranyi в форме круглых желтых колоний с зеленоватым оттенком.

4. Не препятствует образованию слизистого вала *B. paratyphi B.*

5. Среда не сложна по приготовлению и, благодаря своей стойкости, может быть заранее заготовленной с расчетом на две — три недели.

6. Отрицательным свойством среды Daranyi является несколько большее, по сравнению со средой Endo, задерживание роста микробов *colityphus* группы.

В дальнейшем необходимо выяснить влияние продолжительного роста микробов на среде Daranyi на их патогенность.

В заключение приношу свою глубокую благодарность за предложенную тему и руководство работой старшему ассистенту Ф. А. Турандину.

Из Ин-та экспериментальной медицины. Ленинград.

Способ обжига свечей Chaimberland, принятый в лаборатории академика И. П. Павлова.

И. Филаретов.

Как работнику названной лаборатории мне с 1920 года, при двухтрехлетнем перерыве в производстве, при отсутствии квалифицированного служащего — непосредственно, при наличии такового — посредственно, приходилось сталкиваться в технике обработки желудочного сока „сырца", в частности при стерилизации его, с обжигом, очисткой свечей, которыми производится стерилизация. Нижеописываемый способ повидимому, наилучший, хотя нигде кроме нашей лаборатории и не применяется; цель этой заметки — популяризовать его, сделать всеобщим, как самый рациональный во всех отношениях. Состоит он в следующем.

Химическая сторона — используется реакция распада бромноватистой (по аналогии с хлорноватистой) кислоты, выделяющей при этом один „О" (атом кислорода), который *in statu nascendi* и окисляет органические вещества, покрывающие отработавшую свечу, в частности у нас, даже и кровяной уголь, осаждающийся на ней в виде черно-сине-фиолетового налета, т. е. реакция достаточно энергичная для всяких белковых тел; белок, высадившийся из желудочного сока, сгорает легко, — гораздо легче, чем уголь. Понятно, что всякая культура и ее среда могут быть сожжены таким способом, без огня.

Окисляющая жидкость делается из насыщенного чистым бромом слабого водного раствора *NaBr*, который смешивается с водным же раствором *NaOH*; концентрацию обоих растворов, как и количество их, следует определять практически, экспериментом. Важно, чтобы растворы *NaOH*, *NaBr*, *Br* и H_2O менялись при работе своевременно. Оба раствора держатся отдельно и соединяются в определенных количествах перед самой зарядкой термостата.

В помощь окислительной реакции термостат, где она идет, держится при 100° постоянно. Для него выгодно пользоваться электрической энергией и энергией водопровода; и то и другое надо иметь под рукой.

Отработанный раствор *NaBr* — отход производства, если исходный *NaOH* брался химически чистый, можно превратить в соль бромистого натрия — в препарат. В нашей лабратории он частично используется для растворения брома и предварительного отмачивания грязных свечей.

Реакция, идущая в термостате, за неимением времени, количественно не исследовалась.

Самый аппарат, физическая сторона дела, состоит из следующих частей, показанных на рисунках:

Система обжига (рис. A и B): 1) Термостат—латунный цилиндр с водомерным стеклом и крышкой, имеющей отверстия по количеству свечей

плюс еще отверстие для подлива постоянно испаряющейся воды. Дно, а лучше стенки термостата покрыты миканитом; на него делается нужной мощности и из подходящей проволоки намотка реостата с той или иной формы удобными выходами для включения в энергетическую сеть. Поверх реостата полезно сделать металлический кожух, защищающий его от воздействий воды и раствора. Термостат погружается доверху в подходящий деревянный ящик, наполненный опилками, отлично играющими роль не только тепловой изоляции, но и поглотителя, при „проливах", воды и растворов. Количество отверстий в съемной крышке термостата для свечей зависит от размера производства, обслуживаемого им. Обычно, в сутки,

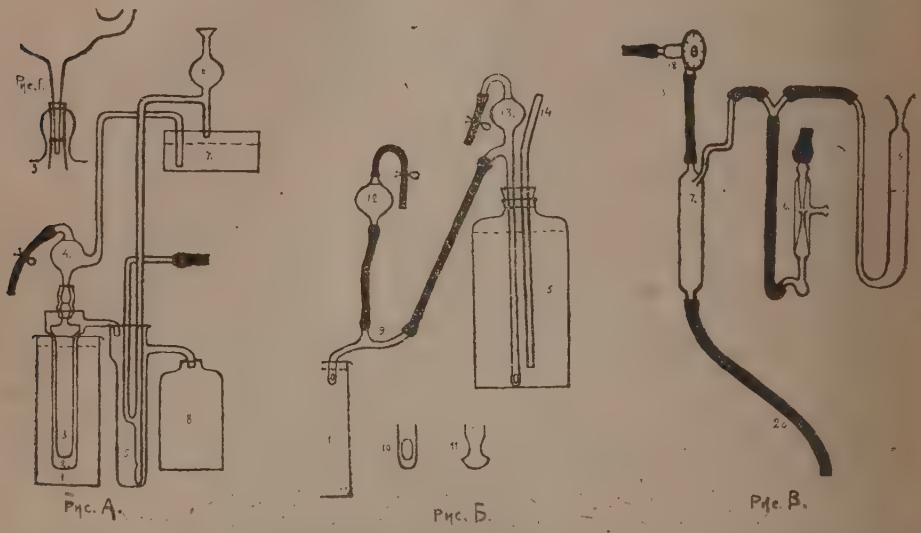


Рис. А. Рис. Б. Рис. В.

Рис. А. 1) Латунный цилиндр термостата. Реостат и ящик с опилками не показаны. 2) Гильза. 3) Свеча. 4) Ливер с газосборным шариком. 5) Пробирка приемная для бромжидкости. 6) Сифон обратного действия с газосборным шариком. 7) Магазин бромжидкости. 8) Предохранитель — склянка для бромжидкости. На рис. А показана новая деталь резиновой смычки свечи с ливером, не затушеванной.

Рис. Б. 1) Латунный цилиндр. 9) Тройник, подающий воду в цилиндр. 10) Деталь конца тройника с одной стороны. 11) Деталь конца тройника с другой стороны. 12) Газосборный шарик — предохранитель тройника. 13) Тройникообразная, подающая воду трубка с газосборным предохранительным шариком. 14) Подающая воздух трубка. 15) Склянка сосуда Б. — М.

Рис. В. 16) Малая водяная тромпа. 17) Сосудик, разделяющий воду и воздух. 18) Диференциальный воздушный кран. 19) Водяной манометр = предохранительный клапан. 20) Водосточная резиновая трубка.

мы производим две смены свечей, можно добиться и трех смен, а в некоторых случаях может быть и четырех; все зависит от загрязненности свечей и экспериментаторского химического чутья ведущего это дело работника.

2) Гильзы для свечей стеклянные, из стеклянных обычного качества „химических" трубок со средней толщиной стенок, делаются по близкому диаметру к свечам: 2-3-милиметровый промежуток между свечой и гильзой достаточен. Гильза имеет два диаметра, вверху он больший и определяется диаметром „плеч" свечей; он всегда несколько меняется и потому надо делать его с запасом, по наиболее широким свечам. У основания части цилиндра, имеющего больший диаметр, впаивается той же толщины стен 3 — 4 *мм* внутренним диаметром трубка, изгибающаяся так,

чтобы ее конец входил свободно в особую пробирку, стоящую вне термостата, в опилках. Полезно для опоры плечей свечи делать небольшие три ножки — подставки, чтобы жидкость из-под воротника могла выходить и выше основания его, омывать свободно и верхнюю сторону плечей. Способ устройства таких ножек без добавления стекла хорошим стеклодувам известен. Изготовление гильз допустимо лишь из одной трубки или, если из разных, то заведомо из одинакового качества стекла (одной ванны) и только опытным лабораторным стеклодувом; нужен прекрасный отжиг, как и всех остальных стеклянных частей, во избежание аварий.

3) Пробирка, стоящая в опилках, прижатая к латунному цилиндру термостата, куда впадают сточные трубки от всех гильз, — тоже стеклянная и тех же отличных качеств; она служит временным резервуаром, собирающим стекающую, отработавшую в свечах бромную жидкость, и тоже имеет отводную трубку, выведенную за пределы ящика с опилками и опущенную своим концом в какую-либо обычную склянку - предохранитель. Выводная ее трубка не должна быть своим внутренним диаметром уже выводной трубки гильзы. В этой пробирке стоит небольшого размера своеобразный сифон обратного действия.

4) Сифон — стеклянный, отлично сделанный, служит для посылания бромной жидкости снизу, из пробирки, вверх, в большой сосуд (обрезок от битой склянки), формы кристаллизационной чашки; в нем находится запас — магазин бромной жидкости из расчета на зарядку аппарата для обжига партии свечей. Посылка вверх производится током сжатого воздуха, у нас даваемого водопроводом через малую тромпу (в обратном ее действии), можно из специального газометра. Давление водопровода надо знать и настраивать подачу воздуха применительно к нему; обычно оно имеет разницу во времени суток — днем и ночью.

5) Ливеры — малые, количество их равно количеству свечей в аппарате, каждый всаживается в отверстие свечи при помощи куска резиновой трубки, другой конец его впадает в чашку с бромной жидкостью и доходит до ее дна, третий конец имеет на себе резиновую трубку с легким моровским зажимом; он предназначен для зарядки ливера. Предохранителем, собирающим отходящие из свечи газы и обеспечивающим непрерывность и длительность работы ливера, служит стеклянный шарик, объединяющий „три конца“ ливера. Изготовление ливеров также должно быть отличным.

6) Склянка - предохранитель, упоминавшаяся в п. 3, существует для ликвидации „осечек“ (водопровода) в системе подающей сжатый воздух; во избежание разливания бромной жидкости, объем склянки равен объему жидкости находящейся в магазине во время работы термостата, т. е. объем гильз, свечей и пробирки - резервуара в расчет при ее установке не берется.

Как видно из описания, система обжига представляет собою ряд параллельно идущих по ливерам сверху из магазина, вниз в свечи струй заряженной жидкости; он проходит через стенки свечей и уже частично разрядившимся объединяется, через сточные трубки гильз, в столб, находящийся в пробирке, откуда разбитой струей, цепочкой столбиков подается в магазин, где освежается, и т. д. Система приводится в действие наполнением через резиновые трубки отрицательным давлением (рот), ливеров, находящихся в примкнутом к свечам положении; свечи, конечно, должны быть наполнены бромной жидкостью, при доведенном уже до 95 — 98° термостате.

Система подачи воздуха (рис. В) состоит из:

1) Насосика подходящих размеров (по мощности), с предохранительным водяным клапаном и лучше отдельным краном в водопроводе.

2) Диференциального винтового крана, с достаточной по величине дуговой шкалой, позволяющего регулировать точно давление воздушной струи.

3) Упоминавшегося выше большого сифона обратного действия силой воздуха; он имеет форму тройника, похожего на русское „У“; в верхний короткий конец вдувается сжатый воздух, проходящий до места спайки трубок, где он подхватывает небольшой столб жидкости; тут действие воздуха таково благодаря тому, что в пятке „У“, внизу сифона, имеется отстоящее приблизительно на 1 *см* от его запаянного дна отверстие, через которое жидкость все время поступает из пробирки, образуя столб, который разбивается воздухом; часть его и гонится вверх сифона, к магазину, где он под прямым углом заворачивает в магазин бромжидкости. На самом своем конце сифон переходит опять в тройник, т. е. имеет не один, а два свободных конца; верхний с предохранительным шариком для выхода газов и нижний — для выхода отработавшей жидкости.

Система, подающая воду (рис. Б), состоит из:

1) Обычного сосуда Boyl'я-Mariott'a с постоянным уровнем, поставленным на уровень воды в латунном цилиндре.

2) Подающая из сосуда в термостат воду трубка сделана в виде тройника, имеющего на верхнем конце шарик, замкнутый резиновой трубкой с легким зажимом; конец, впадающий в воду (цилиндра), соединенный с трубкой сосуда резиной, — тоже тройник, конец коего, находящийся в воде снизу, запаян, с боков его сделаны отверстия, защищенные от попадания газов (из воды) щитками; газы, проскакивающие из термостата в подающую трубку, перехватываются третьим концом тройника, имеющим собирающий их шарик с зажимом, шарик выгоднее не припаивать к тройнику непосредственно, а относить его на некоторое расстояние от него — меньше боя; газы, попадающие в трубку из холодной воды сосуда В — М) могут быть отбрасываемы такими же щитками (у отверстий с боков трубки, как это сделано на конце тройника, находящегося в воде цилиндра; проскочившие перехватываются верхним шариком. При отсутствии предохранителей - шариков газы создают пробки, прекращающие подачу воды.

Из нужных принадлежностей и материалов к этому обжигательному аппарату следующие: 1) запаивающийся стеклянный сосуд для запаса чистого брома и банка для едкого натра; 2) для запаса бромистой жидкости-обычного типа склянка с притертой пробкой: чтобы не распространялся бром, „пролезающий“ через несмазанный обильно шлиф, пробку накрывают стаканом, опускающимся в $Na_2S_2O_3$ положенным на чашеобразный нагорленник: нет даже запаха; 3) 2 больших аккумуляторных сосуда или 2 эмалированных ведра; в одном — свечи перед пуском в термостат замачиваются в отработанном растворе NaBr (слабо-щелочной, не крепкий), в другом — они, пройдя термостатную обработку, отмываются в воде, отмачиваются.

Свечи, прошедшие такую обработку, отличаются белоснежностью, — как новые, выдерживают обработку десятки раз, органические вещества сжигаются нацело, так как обработка совершается непрерывно циркулирующей через них бромистой жидкостью. Термостат требует минимум надзора. Мощность его подгоняется к существующей сети и ее режиму. При желании остановку, вследствие аварии, можно довести до полного автоматизма, — так же, как и регуляцию всех частей аппарата в работе. Термостат может быть изготовлен для любого количества свечей.

В большом производстве — большая экономия очевидна. Способ обжига свечей, практикуемый в лабораториях спиртовым, бензиновым или керосиновым пламенем, с нашим не стоит и сравнивать, — настолько первый груб и невыгоден.

Главное в описанной методике принадлежит зав. Ф Ф О—Е. А. Ганике (метод описывается с его согласия), мною за годы пользования внесены лишь следующие изменение и дополнение.

1) Изменен конец ливера, питающего свечу: из почти капиллярного он сделан толстостенным, с внутренним диаметром, равным внутреннему диаметру входного отверстия свечи; смычка осуществляется толстостенной любого качества резиновой трубкой; ливер устойчивее; струя — большей мощности.

2) Добавлена вышеописанная автоматическая система подачи воды с ее деталями.

В далеких провинциальных местах, где нет ни водопровода, ни электроэнергии, можно рекомендовать отопление термостата небольшой керосиновой или бензиновой лампой, поставленной под дном его, с поддувалом для окислороживания пламени и действия большого обратного сифона. Поддувало делается от газометра типа газгольдера. Два металлических с одним дном цилиндра таких диаметров, чтобы один свободно входил в другой, вставляются друг в друга, днищами в разные стороны, меньший, внутренний, имеет по своей продольной оси впаянную металлическую трубку, которая надевается на стержень — эта трубка входит в такую же трубку другого цилиндра; в дне верхнего имеется выходное отверстие, соединяющееся резиновой трубкой и тройником с поддувающими через него трубками: 1) к пламени лампы, 2) к крану большого обратного действия сифона. Нижний цилиндр газометра наполняется водой по нужному давлению. При небольшом производстве газометр менее 1 $м^3$ обслуживает аппарат в три свечи полсуток, следовательно, заряжается дважды в сутки.

Конечно, при постройке аппарата, чтобы он был удачным, надо продумать тщательно как все детали конструкции по рисункам, так и указания, даваемые сжатым текстом заметки. Впрочем ошибки опыт укажет немедленно.

L'inst. d. med. expérim. Lénigrade.

Recherches expérimentales sur la méningite cérebro-spinale.

P. Zdrodowsky et E. Voronine.

Le mémoire paraitra dans les Annales de l'Institut Pasteur.

Aus d. Inst. f. exper. Med. und d. Augenkl. des 1-ter Mediz. Inst. zu Leningrad.

Methoden zur Herstellung von Antigenen mittels bacteriophagen Lysins.

III Mitteilung.

Typhus-Antigenen.

Von Sophie Kasarnowsky und R. Mikaeljan.

In Ergänzung der früheren Arbeiten (Z. f. Hyg. Bd. 108, H. 1; Microbiol. Journ. T. 3—№ 1—2) über die Eignung von bakteriophagen Antigenen für Immunisationszwecke wurde vergleichende Untersuchungen über die immunisierenden Fähigkeiten von verschiedenen Typhusimpfstoffen am Auge des Kaninchens angestellt. Zweimalige subconjunktivale Impfung von Kaninchen einerseits mit Typhusbazillenaufschwemmungen (nach Kolle-Pfeiffer) und anderseits mit einem durch bakteriophages Lysin hergestellten Typhusimpfstoff.

Am 9 Tage Prüfung mit ausgewerteter Typhuskultur intracorneal (10-fache *Dosis certae efficax*).

Es erwies sich, dass die mit Lysat immunisierten Kaninchen eine ausgesprochenere specifische Resistenzerhohung aufwiesen, als die mit Kolle-Impfstoff vor vorbehandelten Tiere. Während letztere nur in ca 2/3 der Fälle gegenüber unvorbehandelten Kaninchen Resistenzsteigerung aufwiesen, erwies sich die mit Lysat vorbehandelte Serie durchweg als resistenter. In einigen Fällen beschränkten sich bei letzteren die klinischen Erscheinungen auf leichte partielle Trübungen und Infiltrate der Hornhaut im Bereich der Injektionsort, während die meisten Kaninchen auf die Infektion nur mit ganz geringfügigen klinischen Erscheinungen reagierten [1].

---

[1] Siehe S. 105.

Aus d. Bacteriol. Inst. „Pasteurs". Leningrad.

Beobachtungen über der Weil-Felix-Reaktion im Laufe eines Aufflackerns des Flecktyphus.

L. Budakow, N. Romanenko und K. Tokarewitsch.

Es wurden serologische Untersuchungen (parallele Anstellung der Weil-Felix-und Widal-Reaktion) an Fleckfieberkranken und—Rekonvaleszenten, an gesunden Personen in der Umgebung von Fleckfieberkranken, ferner an Kranken mit Unterleibstyphus und einer Gruppe von Personen, bei denen ein Kontakt mit obigen Kranken mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, beim Aufflackern einer Exanthematicus-Epidemie vorgenommen. Insgesamt wurden 1137 Serein, die von 1014 Personen stammten, untersucht.

An 4. Krankheitstage wiesen Fleckfieberkranken in 80% positive W.-F.-Reaktionen auf; die höchsten Titerwerte wurden mit relativ grösster Beständigkeit zwischen dem 8. und 21. Krankheitstage beobachtet. Angefangen von der 4. Krankheitswoche war ein Absinken der Agglutinationstiter zu vermerken, demzufolge im 3. Monate 35% der Reaktionen. in negative umschlugen.

Bemerkenswert ist das häufige Auftreten schwach positiver W.-F.-Reaktionen bei Abdominaltyphuskranken (37%).

Bei Personen, die mit Flecktyphuskranken in Berührung kamen, fiel die W.-F.-R. in 9,3% mit einer Titerhöhe von 1:100 bis 1:400 positiv aus und wies dabei in der Regel keine totale Agglutination auf. Positive Ergebnisse inbetreff der W.-F.-R. wurden in einer Kontrollgruppe in 2% beobachtet.

Ganz besonders hervorzuheben ist der Umstand, dass Fleckfieberkranke und Rekonvaleszenten in stark überwiegender Mehrzahl eine vollständige Agglutination aufwiesen, während unter den übrigen untersuchten Gruppen (Gesunde mit Fleckfieberkontakt, fiebernde nicht Fleckfieberkranke, Gesunde ohne Kontakt mit Exanthematikuskranken) die W.-F.-R. schwach ausgeprägt war (keine hohen Titer, unvollständige Agglutination).

Verff. gelangen auf Grund vorstehender Beobachtungen zu folgenden Schlüssen:

1. Nur bei totaler Agglutination und in Verdünnungen nicht unter 1:100 ist die W.-F.-R. in diagnostischer Beziehung beweisend.

2. Die W.-F.-R. ist bei gegebener Methodik als Untersuchungsmittel der immunen Bevölkerungsschicht zu verwerfen.

3. In einigen Fällen — insbesondere bei Unterleibstyphus — ist eine positiv ausfallende W.-F.-R. als unspezifisch anzusehen, was möglicherweise auf Vorhandensein gemeinsamer Rezeptoren beim *B. Proteus* X_{19} *und B. Proteus vulgaris* zurückzuführen ist.

Aus d. Inst. f. exper. Med. Leningrad.

Zur biologischen Charakteristik des Bact. paratyphi abortus equi.

M. J. Kanewskaja.

Auf Grund der serologischen Sonderstellung und bestimmter kultureller Merkmale muss der Erreger des Stutenabortes—*B. abortus equi*—als selbständiger Typus in der *paratyphus B.* Gruppe ausgefasst werden. Als differen-

zierende Merkmäle kommen in Betracht die schwache Schwefelwasserstoffbildung, das negative Verhalten zur Inosit, zur Rhamnose, zur Sternschen Glycerinboullon und die eigenartige Struktur des Walles. Bezüglich des Smith-Phänomens konnt bei allen untersuchten Stammen (51 Kulturen) ein positives Verhalten (Gasbildung) festgestellt werden.

Im Verwendungsstoffwechselversuch nach Braun konnte gesetzt werden, das *B. abortus equi* die Zitronensäure als einzige Kohlenstoffquelle nicht angreift.

Die Wege, auf dem der Tuberkelbazillus aus dem Darmkanal in den Organismus dringt.

P. N. Kaschkin.

1. Die säurefesten Stäbchen B. tuberculosis Koch, B. Calmette-Guerin (B. C. G.) und die nichtpathogenen Mikroben von Möller und Rabinowitsch werden von der Darmschleimhaut adsorbiert.

2. Die in die Darmwand eingedrungenen obenerwähnten Mikroben gelangen in den kleinen Blutkreislauf auf dem Lymphwege durch den ductus thoracicus.

3. Milch und fetthaltige Nahrung erleichtern die Darmwandpassage und das Erscheinen der saurefesten Mikroben im kleinen Blutkreislauf.

Aus dem Institut für Nahrungsmittelkunde d, tierärztlichen Hochshule zu Leningrad.

Die Bedeutung des Nährbodens von Daranyi für die Kultivierung von Mikroben der Coli-typhus Gruppe.

Von G. A. Makarytscheff.

Meine Beobachtungen über die Modfikation des Endo-Nährbodens nach Daranyi konnen wie unteh folgt zusammengefasst werden.

1. Die von Daranyi vorgeschlagene Modifikation des Endo-Nährbodens uberfrifft den Originalnährboden an Stabilität.

2. Der Nährboden unterdrückt das Wachstum der saprophytären Mikroben und Schimmelpilze besser als der Original-Nährboden.

3. Der Daranyi-Nährboden gibt ein charakteristisches Wachstum für. *B. coli comm* (grell-rote Kolonien). *B. paratyphi B* und *B. enteritidis Gärtner* wachsen aux dem Nährboden in Form von runden gelben Kolonien mit grünlicher Schattierung.

4. Die Schleimwallbildung des *B. paratyphi B. (hominis)* wird auf dem Daranyi-Nährboden nicht unterdrückt.

5. Der Nährboden ist in Anfertigung nicht kompliziert und kann sogar 2—3 Wochen vor Gebrauch angefertigt werden.

6. Alsnegative Eigenschaft des Nährbodens wäre dies etwas „verzögerte" Wachstum der Mikroben der *coli—typhus* Gruppe zu erwöhnen.

Редактор *П. Лебединский.* Техн. редактор *Л. М. Волкович.*
Сдано в набор 30/XI 1931 г. Подписано к печати 13/III 1932 г.
Бумага печ. 72×110. Колич. печатн. знаков на листе 62.928.
Ленгорлит № 32071. Медгиз 427/л. Тираж 700—8½ л. Заказ № 1486.
20-я типография ОГИЗ'а им. Евгении Соколовой, Ленинград, пр. Красных Командиров, 29.

ОГИЗ — ГОСУДАРСТВЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО

ОТКРЫТА ПОДПИСКА НА 1932 г.

НА ЖУРНАЛЫ

Название журналов	Периодичность	Подписная цена		
		На 12 м.	На 6 м.	На 3 м.
Архив биологических наук	6	7	—	—
Архив анатомии, гистологии и эмбриологии	I том, 2 вып.	8	—	—
Антропологический журнал	I том, 2 вып.	5	—	—
Биологический журнал	I том, 6 вып.	10	—	—
Ботанический журнал	6	10	5	—
Борьба с туберкулезом (первоначально объявлен под назв. Вопросы Туберкулеза)	12	12	6	—
Военно-санитарное дело	12	9	4—50	—
Вопросы питания	6	12	6	—
Вестник рентгенологии и радиологии	6	8	4	—
Военно-медицинский журнал	6	8	4	—
Вопросы педиатрии	4	6	—	—
Гигиена и санитария	12	12	6	—
Гинекология и акушерство	6	8	4	—
Журнал по раннему детскому возрасту (первоначально объявлен под названием Журнал по изучению раннего детского возраста).	12	10	5	—
Журнал эпидемиологии и микробиологии	12	15	7—50	—
Журнал экологии и биоценологии	2 тома	5	—	—
Журнал акушерства и женских болезней	6 вып.	8	4	—
За здоровый колхоз	24	2—60	1—30	65
За санитарную оборону	12	2	1	—
Зоологический журнал	I том, 4 вып.	8	4	—
Клиническая медицина	24	12	6	—
Курортно-санатарное дело и физиотерапия	12	15	7—50	—
Лабораторная практика	12	7	3—50	—
Медицинская биологическая печать	6	2	1	—
Медицинская паразитология	6	12	6	—
На фронте здравоохранения	24	12	6	—
Охрана материнства и младенчества	12	4	2	—
Охрана здоровья детей и подростков	I том, 6 вып.	8	—	—
Советская отоларингология	4 вып.	8	—	—
Советская хирургия	12	15	7—50	—
Советская невропатология, психиатрия и психогигиена	12	10	5	—
Советский вестник венерологии, дерматологии (первоначально объявлен под названием Венерология и дерматология)	12	10	5	—
Советская стоматология	12	12	6	—
Со ветский вестник офтальмологии, (первоначально объявлен под названием Офтальмологический журнал)	12	15	7—50	—
Советская фармация	12	7	3—50	—
Советская врачебная газета	24	10	5	2 - 50
Социалистическое здравоохранение	12	8	4	—
Терапевтический архив	6	8	4	—
Урология	I том, 2 вып.	5	—	—
Успехи современной биологии	I том, 6 вып.	8	—	—

ПОДПИСКА ПРИНИМАЕТСЯ ВО ВСЕХ ОТДЕЛЕНИЯХ КНИГОЦЕНТРА ОГИЗ'а, ЕГО УПОЛНОМОЧЕННЫМИ И НА ПОЧТЕ.

ОГИЗ — ГОСУДАРСТВЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО

ОТКРЫТА ПОДПИСКА НА **1932** г.

НА ЖУРНАЛ ЛЕНИНГРАДСКОГО ОБЛЗДРАВОТДЕЛА

СОЦИАЛИСТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

ЗАДАЧИ ЖУРНАЛА:

вовлечение советского врача в строительство здравоохранения, подготовка его к роли организатора плановых оздоровительных мероприятий, внедрение материалистического мировоззрения, являющегося основой принципов социалистического здравоохранения.

Ответств. ред. И. ЛАМКИН

Редакционная коллегия: И. Ламкин (отв. редактор), П. Васильев, И. Вольфсон, М. Давыдов, И. Липкович, Л. Мариампольский, Ю. Менделева, Э. Найштадт, Г. Фридман, С. Шмерлинг, В. Шохрин, В. Эдельман.

В ЖУРНАЛЕ ПРИНИМАЮТ УЧАСТИЕ:

Алмазов В. А., Антонов А. Н., Ашихмин А. А., Бабаянц Р. А., проф. **Блуменау Л. В., Борок М. Р., Броун М. В.,** проф. **Вигдорчик Н. А., Вольперт И. Е., Вольфсон И. Я., Гольдфарб М. Л.,** проф. **Грибоедов А. С.,** проф. **Джанелидзе Ю. Ю., Дидрихсон Б. Ф., Ефимов Д. И., Зеликсон Е.,** проф. **Ивашенцев Г. А., Кацман А. Я., Клионский Е. Е.,** проф. **Койранский Б. Б.,** проф. **Ланг Г. Ф., Лебединский П. В., Левин П. И., Липкович И. Г., Лукашевич Д. Н.,** проф. **Матушак А. А., Менделева Ю. А.,** проф. **Мендельсон А. Л.,** проф. **Медовиков П. С., Мичник З. О., Моисеев С. В.** проф. **Мочан В. О., Новосельский С. А.,** проф. **Оппель В. А.,** проф. **Осипов В. П., Остроумов В. М., Паевский В. В., Пацановский П. А.,** проф. **Петров Н. Н.,** проф. **Подвысоцкая О. Н., Поспелова А. И., Сигал Б. С.,** проф. **Федоров С. П.,** проф. **Френкель З. Г., Фридман Г. М.,** проф. **Хольцов Б. Н.,** проф. **Чулицкая Л. И.,** проф. **Шмерлинг С. Г., Шмидт Н. Я., Шохрин В. А., Штрейс А. И., Эрлих Л. И.** и другие.

ПОДПИСНАЯ ЦЕНА:

на 1 год—**8** руб., на 6 мес.—**4** руб., цена отдельного №—**1** руб.

УЧАСТКОВЫМ ВРАЧАМ 50% СКИДКИ

Адрес редакции: Ленинград, ул. Пролеткульта, № 1. Тел. **2-63-77.**

ПОДПИСКА ПРИНИМАЕТСЯ:

во всех почтово-телеграфных конторах, отделениях, агенствах, в киосках Союзпечати и уполномоченными Союзпечати, снабженными соответствующими удостоверениями.

INSTITUT DE MÉDECINE EXPERIMENTALE
à LENINGRAD

JOURNAL
DE MICROBIOLOGIE

COMITÉ DE RÉDACTION:
A. Besredka, O. Hartoch et P. Lebedinsky

TOME XIII № 2—3

ÉDITIONS MÉDICALES DE L'ÉTAT
MOSCOU 1931 LENINGRAD

4 руб.
ГОСУДАРСТВЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО РСФСР (МЕДГИЗ)

ОТКРЫТА ПОДПИСКА НА 1932 ГОД

Год издания тринадцатый **Том 12 в 24 выпусках**

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ПОД РЕДАКЦИЕЙ

проф. Д. Д. Плетнева (Москва) и проф. Е. И. Цукерштейна (Ленинград)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

проф. А. И. Абрикосов (Москва), А. С. Аванесов (Москва), проф. А. С. Аладашвили (Тифлис), проф. Л. Б. Бухштаб (Одесса), проф. Ф. О. Гаусман (Минск), А. А. Герке (Москва), проф. Н. К. Горяев (Казань), проф. Л. Ф. Дмитренко (Одесса), проф. Ю. В. Каннабих (Москва), проф. В. М. Коган-Ясный (Харьков), проф. А. В. Мартынов (Москва), проф. Мелик-Адамянц (Эривань), проф. И. Г. Руфанов (Москва), проф. С. И. Слоним (Ташкент), проф. Н. Д. Стражеско (Киев), проф. В. К. Хорошко (Москва), проф. И. И. Широкогоров (Баку).

КМ является центральным органом повышения квалификации, расширения кругозора, специальной информации и обмена опытом для широких кругов советских врачей, работающих преимущественно в области внутренней медицины.

КМ освещает вопросы марксистско-ленинской методологии, современные проблемы клиники внутренних болезней и пограничных специальностей, организации социалистического здравоохранения и подготовки кадров для соответствующих отраслей медицины.

КМ, идя в ногу с деятельностью органов советского здравоохранения, работает в постоянном контакте с научной врачебной общественностью СССР.

КМ систематически дает избранные рефераты новейшей иностранной литературы.

ПОДПИСНАЯ ЦЕНА на год 12 р., на 6 мес. 6 р.

Подписка принимается во всех отделениях Книгоцентра ОГИЗ'а и, его уполномоченными и на почте.

Адрес редакции:
Москва „Ц"
Б. Харитоньевский, 12, кв. 30.